FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N° 457

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GEORGE JACQUELINE

NÉE LE 27 AOUT 1934 A PARIS (14E)

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DEVENIR DES HYPERTHYROIDIES TRAITÉES PAR IODE 131

PRÉSIDENT : M. RENÉ FAUVERT, PROFESSEUR

INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY - VILLEJUIF (SEINE)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)
par

GEORGE Jacqueline,
née le 27 août 1934 à Paris (14e)
externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

DEVENIR DES HYPERTHYROIDIES TRAITEES PAR IODE 131.

Président : M. René FAUVERT, Professeur

Institut Gustave Roussy - VILLEJUIF - Seine

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A mes chers parents,

en témoignage de mon amour et de ma gratitude infinie pour leur dévouement inlassable et les durs sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A mon mari,

A ma fille,

A ma famille,

A mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538127_0010

A Monsieur le Professeur R. Fauvert,

- Professeur de Biologie Médicale
  à la Faculté de Médecine de Paris
- Médecin des Hôpitaux

qui a bien voulu accepter de présider notre soutenance de thèse,

avec nos respectueux hommages.

A Monsieur le Professeur P.F. Denoix,

- Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
- Chirurgien des Hôpitaux
- Membre de l'Académie de Chirurgie
- Directeur de l'Institut Gustave Roussy,

qui nous a donné la possibilité de réaliser ce travail à l'Institut Gustave Roussy,

qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur M. Tubiana

- Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
- Electroradiologiste des Hôpitaux
- Chef du Département des Radiations de l'Institut Gustave Roussy,

qui nous a inspiré le sujet de ce travail et qui nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire,

qu'il en soit ici respectueusement remercié.

A Monsieur le Docteur R. Pérez

qui ne nous a jamais ménagé ses précieux conseils

avec notre entière reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur Pasteur Vallery Radot
Monsieur le Professeur Mondor
Monsieur le Docteur Petit
Monsieur le Professeur Quénu
Monsieur le Docteur Fouquet
Monsieur le Professeur Lelong
Monsieur le Professeur Lantuéjoul
Monsieur le Professeur Agrégé Denoix
Monsieur le Docteur Pierquin
Monsieur le Professeur Agrégé Tubiana

Aux secrétaires, infirmières et laborantines du Service et du Laboratoire des Isotopes de l'Institut Gustave-Roussy, et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN, (A), BENARD (H.), BULLIARD (
CADENAT (F.), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B)
GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.)
MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.),
MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.)
PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT DUTAILLIS (D.), QUENU (J.),
RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE

2° ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES -

a - Professeurs titulaires - MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie (Lariboisière).....	N...

Histologie..... VERNE (J.)

Hygiène et Médecine préventive JOANNON (P.)

Médecine du Travail ..... DESOILLE (H.)

Médecine Légale ..... PIEDELIEVRE (R.)

Microbiologie (Bactériologie et Virologie)..... FASQUELLE (R.)

Parasitologie ..... GALLIARD (H.)

Pathologie chirurgicale ..... HUGUIER (J.)

Pathologie exotique ..... LAVIER (G.)

Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F-P.)

Pathologie médicale ..... MILLIEZ (P.)

Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)

Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G.)

Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)

Physiologie ..... (BINET (L.)
(BARGETON (D.)

Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F.)

Physique Médicale ..... (DOGNON (A.)
(DJOURNO (A.)

Radiologie Médicale ..... DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... N...

Thérapeutique ..... CONTE (M.)

b - <u>Professeurs à titre personnel</u> : MM.

Biochimie médicale ..... (DESGREZ (P.)
(POLONOVSKI (J.)

Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)

Embryologie ..... TUCHMANN (H.)

Hygiène et médecine préventive DEPARIS (M.)

Parasitologie	BRUMPT (L-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES -

a - Professeurs titulaires -

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale	(Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique	(Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(La Pitié	CORDIER (G.)
	(St. Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	(Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice	(Cochin)	MERLE D'AUBINGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	(Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. d
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	(Laennec)..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique	(Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique Médicale	(Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique Gynécologique	(Broca).	FUNCK BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	(St. Louis)...	DEGOS (R.)

Clinique des Maladies des Enfants (Enfants-Malades) ..... CATHALA (J.)

Clinique des Maladies infectieuses (Claude Bernard)..... MOLLARET (P.)

Clinique des Maladies Mentales et de l'encéphale (Ste Anne).. DELAY (J.)

Clinique des Maladies métaboliques (Necker)..... HAMBURGER (J.)

Clinique des Maladies du sang (Broussais)..... MARCHAL (G.)

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière). CASTAIGNE (P.)

Cliniques Médicales	Boucicaut	(LENEGRE (J.)
	Broussais	(SOULIE (P.)
	Cochin	(JUSTIN-BESANCON (L.)
	Cochin	(BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	(BARIETY (M.)
	Lariboisière	(SEZE (S. de)
	Pitié	(DREYFUS (G.)
	Ste Antoine	(KOURILSKY (R.)

Clinique Médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (C.)

Clinique Médicale propédeutique (Broussais)..... GENNES (L. de)

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu). DEROT (M.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)..... DAVID (M.)

Clinique neurologique (Salpêtrière)..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales	(Baudelocque	(LAGOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)	(MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)..... VARANGOT (J.)

Clinique ophtalmologique ..... RENARD (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

Clinique de pédiatrie et de puériculture(St.Vincent de Paul)LELONG (M.)

Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)..... BERNARD (E.)

Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)..... MICHAUX (L.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale..(Cochin)..... COSTE (F.)

Clinique stomatologique (Pitié) DECHAUME (M.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)

Clinique thérapeutique médicale (St. Antoine) ..... LEMAIRE (A.)

Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)

Clinique traumatologique..... PADOVANI (P.)

Séméiologie médicale ..... DOMART (A.)

Séméiologie et clinique chirurgicales ..... POILLEUX (F.)

Clinique urologique (Necker)... COUVELAIRE (R.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) .. TURPIN (R.)

b - <u>Professeurs à titre personnel</u> -

MM.

Médecine ..... (BOUR (H.)
(LHERMITTE (F.)
(PEQUIGNOT (H.)

Pathologie chirurgicale (suite)	(GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	(BENHAMOU (J-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (NIKOL (Cl.) (RICHET (G.)
Pathologie médicale	(AUSSAJAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BROCARD (H.) (BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.) (COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (ETIENNE (J-P.) (FREZAL (J.) (FRIETEL (D.)

.....

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER VILLARS (Melle P (ABELANET (R.) (BUSSER (F.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch) M conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCELL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU (m. Conf.) (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J-Cl.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX LEBART (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET -J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.) Pr.s.ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANCON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.) pr.s.ch. (BLANCHER (G.) (CORRE HURST (Mme L.) (SAPIN JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.) pr.s.ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)

Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)
Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.) (BINET (J-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) (GAUDART D'ALLAINES (Cl. d .....

	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
Pathologie médicale (suite)	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR(R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE) (J.)
	(BOISSIER (J.)
Pharmacologie	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
	(DEJOURS (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie.....	(GIRARD m. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)
	(CHANTEUR (J.)
	(GOUBEROT (L) m. conf. p. s.ch
	(GREMY (F.) m. conf.
Physique Médicale	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J-Cl.)
	(TUBIANA (M.) m. conf.

Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.) (RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P.) (DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) m. conf. agr (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P) (OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMFLINE (pr.s.ch (VERNE (J-M.) (PERRAULT (M.)	Clinique ORL...	MADURO (R.)
		Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique Médicale	(RAMBERT (P.) (THIE RRY (S.)	Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

(BOLTANSKI (E.)
(LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté — M. LENA (J.)
Secrétaire Principal — Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine — M. le Dr. HAHN(A)

Conservateur — Melle DUMAITRE

Bibliothécaires — (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
(Mlles LAURENT (H.) LE NOIR(G)
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

BUT DU TRAVAIL

261 cas d'hyperthyroïdies ont fait l'objet d'un traitement par l'I^{131} de 1951 à 1958, dans le Service des Isotopes de l'Institut Gustave Roussy, sous la direction du Professeur TUBIANA.

Notre propos est d'envisager par l'étude de ces cas un certain nombre de problèmes soulevés par ce mode thérapeutique dans les suites immédiates ou tardives du traitement.

Ce sont :

- l'étude de la valeur diagnostique et pronostique des tests de fixation thyroïdienne de l'I^{131} au cours de la surveillance post-thérapeutique immédiate.
- le problème de la répétition des doses et du traitement des rechutes.
- l'étude des complications tardives (hypothyroïdies).

Avant d'étudier ces différents points, nous ferons un rappel des bases physiopathologiques et physiques sur lesquelles repose la méthode de traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radioactif (I 131).

INTRODUCTION

L'apport des radioisotopes artificiels de l'iode en particulier, l'Iode 131, a permis une meilleure connaissance du métabolisme de cet élément dans l'organisme et par là, du fonctionnement thyroïdien.

Ceci devait rapidement conduire à une véritable curiethérapie métabolique de la thyroïde qui a pris le premier rang parmi les thérapeutiques de la maladie de Basedow.

En effet, pendant longtemps, le traitement majeur de l'hyperthyroïdie ne fut que chirurgical, intervention de technique difficile sur un terrain fragile.

La roentgenthérapie thyroïdienne, malgré un certain succès dans les formes moyennes de maladie de Basedow, garde une assez mauvaise réputation et n'est guère retenue parfois que comme un adjuvant au traitement médical par les antithyroïdiens de synthèse (75).

Le traitement médical par les A.T.S. est grevé d'un pourcentage d'échecs non négligeable (50 % dans les formes moyennes d'après Gilbert Dreyfus.

Aussi, l'iode radioactif est-il devenu le traitement majeur de la maladie de Basedow (L. de Gennes) grâce à son haut pourcentage de succès, sa simplicité d'administration, son absence totale d'incidents ou d'accidents thérapeutiques immédiats.

Cependant, ce traitement pose encore quelques problèmes. Le risque de voir se constituer une hypothyroïdie post-thérapeutique tardive et définitive n'est pas minime, comme nous le montrerons dans les diverses statistiques relevées ultérieurement. Ceci révèle les

difficultés rencontrées dans l'évaluation exacte de la quantité de radioiode à administrer d'emblée ou après l'échec partiel ou total d'un premier traitement pour obtenir le plus rapidement possible un résultat satisfaisant et durable.

Dans ce travail nous nous sommes particulièrement intéressés à ce problème.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

I - RAPPEL DU METABOLISME DE L'IODE - (figure 1)

Activité fonctionnelle de la thyroïde et métabolisme de l'iode sont étroitement liés. L'iode est la matière première indispensable à la synthèse de l'hormone thyroïdienne. C'est dire que la connaissance de son métabolisme doit logiquement précéder une étude du fonctionnement thyroïdien normal ou pathologique.

L'iode est un élément relativement rare dans l'organisme qui en renferme environ 50 mg au total. La thyroïde en contient à elle seule10 à 15 mg (soit 0,5 à 1 mg par gramme de tissu frais).

1 - Apport d'iode à la thyroïde -

L'iode parvient à la thyroïde par voie sanguine. Il se présente à l'état d'iodure, c'est-à-dire sous une forme ionisée (I^-).

Son origine est double.

a - alimentaire
pour la plus grande part.

L'iode d'origine alimentaire franchit la barrière digestive sous forme d'iodure.

L'apport journalier est d'environ 100 à 150 microgrammes dans une alimentation équilibrée.

Chez un sujet normal, approximativement la même quantité est éliminée chaque jour par voie urinaire, très accessoirement par voie fécale.

Lorsque l'apport d'iode alimentaire tombe aux environs de 20 microgrammes, la balance iodée devient négative, le sujet excrète plus d'iode (40 microgrammes par jour environ), qu'il n'en reçoit et présente des

troubles thyroïdiens apres plusieurs semaines (52 - 2).

b - l'iode libéré lors de la dégradation de l'hormone au niveau des récepteurs périphériques représente un apport beaucoup plus faible et suit la même destinée que l'iode alimentaire.

2 - Cycle intrathyroïdien de l'iode -

Il se confond avec la biogènèse des hormones thyroïdiennes (2 - . 103 - 82).

a - La capture des iodures circulants par la cellule thyroïdienne en est le premier temps. Chez le rat, l'iode minéral est ainsi accumulé (dans la thyroïde de l'animal normal) avec des concentrations 25 fois supérieures à celle de l'iodure plasmatique, jusqu'à 250 fois chez l'animal hyperthyroïdien (126).

Ce premier temps n'est pas irréversible, il y a échange et équilibre permanents entre les deux compartiments thyroïdien et plasmatique des iodures.

b - L'oxydation de l'iode ionisé en iode métalloïdique se produit quelques minutes seulement après son entrée dans la cellule thyroïdienne grâce à un système oxydatif (encore mal connu), de nature enzymatique.

c - La synthèse des produits hormonaux actifs se fait à la jonction de l'épithélium cellulaire et de la colloïde. A ce niveau, l'iode métalloïdique quittant la cellule rencontre la thyroglobuline, molécule protéinique, riche en tyrosine (73).

Il y a formation de dérivés mono ou diiodés (mono-iodotyrosine - diiodotyrosine) dénués de propriétés hormonales. Ces dérivés par combinaison deux à deux,

donnent naissance à des composés di, tri ou tétra-iodés (di-iodo-thyronine, triiodothyronine, tétraiodothyronine ou thyroxine) attenants au complexe protidique de la thyroglobuline et doués de propriétés hormonales.

d - Il y a sécrétion hormonale, au fur et à mesure des besoins grâce à une protéolyse enzymatique de la thyroglobuline, avec libération des hormones qui franchissent la cellule en direction du secteur plasmatique. Les iodo-tyrosines inactives, sous l'action de désiodurases libèrent leur iode qui entre à nouveau dans le cycle intra-thyroïdien de l'iode.

3 - Pools extrathyroïdiens de l'iode -

a - Pool de l'iode organique extra-thyroïdien.

Dans le sang, les composés hormonaux à peine libérés, vont de nouveau former un complexe protéinique en se fixant sur une protéine de transport qui sur les autoradio-électrophorègrammes est localisée sur une zône intermédiaire aux alpha 1 et aux alpha 2 globulines pour la thyroxine (103). Cette liaison est très labile et facilement rompue par des solvants tels le butanol. La triiodothyronine est moins solidement liée que la thyroxine et diffuse plus rapidement.

Ces complexes protidiques forment l'iode protéinique plasmatique ou iodémie protidique dont la valeur normale est de 4 à 9 microgrammes/100 cm^3 de plasma. Il y a diffusion lente du complexe iodothyronine-globuline hors du plasma dans les espaces interstitiels, puis utilisation des thyronines enfin libérées de leur support dans les cellules de l'organisme où elles exercent leur action physiologique. En les métabolisant, les tissus libèrent de l'iode inorganique qui entre dans le pool extrathyroïdien des iodures. Une partie de l'iode orga-

nique plasmatique excrètée dans la bile est partiellement réabsorbée dans l'intestin, une faible partie est également éliminée par les urines.

b - Pool des iodures extrathyroïdiens.

Nous avons vu qu'il était constitué par l'iode d'origine alimentaire et celui provenant de la dégradation hormonale. Les iodures représentent environ 10 % de l'iode total plasmatique.

Il existe un équilibre et des échanges permanents entre les compartiments plasmatique et interstitiel du pool des iodures extrathyroïdiens.

Dans le sang, l'iodure plasmatique diffuse très rapidement à travers la paroi des globules rouges alors que l'iode hormonal n'y pénètre pas, et y atteint une forte concentration (environ 69 % de celle du sérum) - (65 - 132 - 122 et 123).

Dans le plasma, l'iode est soumis aux attractions compétitives de la thyroïde qui le concentre et du rein qui l'élimine.

Cependant, aux côtés de la thyroïde, les glandes salivaires et gastriques sont également capables de concentrer l'iode et de sécréter des quantités importantes d'iode inorganique, qui est en grosse partie réabsorbé au niveau intestinal. L'excrètion d'iodures dans la salive, la sueur, les fèces, est insignifiante.

II - LES HORMONES THYROIDIENNES, LE CONTROLE CENTRAL DU FONCTIONNEMENT THYROIDIEN -

1 - Les hormones thyroïdiennes sont au nombre de quatre ; elles ont toutes quatre le même squelette ; le noyau thyronine formé par condensation de deux molécules de tyrosine. Elles diffèrent par le nombre d'atomes d'iode fixés sur le noyau (figure 2).

La thyroxine (T 4) fut la première découverte, puis synthètisée en 1926 (HARINGTON 60). L'utilisation de l'I 131 dans l'étude du métabolisme intra-thyroïdien des composés iodés et l'emploi de nouvelles techniques en chromatographie, permirent aux alentours de 1950, l'identification de la triiodothyronine (ROCHE - 102 - 103, GROSS, 56 et 57).

Les quatre hormones diffèrent qualitativement par l'intensité de leurs actions physiologiques.

La T4 bien que formant les 3/4 de l'iode hormonal est 5 fois moins active que la T 3. La T'2 et la T'3 sont pratiquement inactives.

2 - Les différentes étapes de la synthèse hormonale intra-thyroïdienne sont placées sous le contrôle de l'hormone thyréotrope (TSH) antéhypophysaire.

Cette hormone agit de façon favorisante, sur :

- la captation et la concentration de l'iodure circulant.
- l'oxydation de l'iode minéral
- la fixation de l'iode sur la tyrosine et la condensation en thyronine.
- la libération et l'exportation des produits de synthèse.

Inversement, cette activité pituitaire est freinée par le taux d'hormone circulante ou iodémie protidique et par l'apport en iode minéral qui inhibe la protéolyse enzymatique libérant les produits hormonaux.

Ce mécanisme d'action en retour ("feedback") assure l'équilibre physiologique du système régulateur formé par l'hypophyse et la thyroïde.

Signalons en passant que les processus de synthèse hormonale intrathyroïdienne peuvent être freinés par d'autres mécanismes : ainsi les thiocyanates agissent au premier temps de la synthèse en inhibant la capture de l'iodure circulant (126 - 115), et en provoquant le retour à la circulation de l'iode minéral déjà concentré. Les antithyroïdiens empêchent la formation d'iode métalloïdique et la condensation des iodotyrosines en thyronines.

III - L'IODE 131 -

1 - Propriétés physiques.

On appelle isotopes, des éléments chimiques stables ou radioactifs, qui possèdent le même nombre atomique (nombre de protons du noyau ou d'électrons périphériques) mais un poids atomique différent (somme des protons et neutrons du noyau).

L'isotope stable de l'iode est l'$^{127}_{55}I$, les autres isotopes au nombre d'une vingtaine étant tous des radioéléments artificiels.

Parmi ceux-ci, l'$^{131}_{53}I$ est le plus communément utilisé :

- sa période de 8 jours est suffisamment longue pour permettre des études physiologiques correctes et son utilisation en thérapeutique (la période d'un radioélément étant le temps au bout duquel la moitié des atomes présents a été désintégrée).

- il est facilement produit dans les réacteurs nucléaires, soit par séparation des produits de fission de l'Uranium 235, soit par bombardement du tellure dans le cyclotron ou les piles atomiques.

- il est obtenu à l'état pur, sans entraineur (d'où l'obtention de radioactivités spécifiques élevées), et sans isotope de période différente.

Schéma de désintégration (figure 3)

L'iode 131 émet simultanément un rayonnement bêta (électrons) et un rayonnement gamma électromagnétique.

L'énergie moyenne des électrons émis est de 0,187 MeV. Leur parcours maximal dans les tissus est de 2 mm. (parcours moyen : 0,4 mm). Ils sont responsables de l'action thérapeutique de l'I 131, provoquant des dommages cellulaires sur leur parcours par ionisations et excitations.

L'énergie maximale des rayons est de 0,6 MeV. Ce rayonnement est très peu absorbé au niveau des tissus, il est à la base des méthodes diagnostiques, dans le domaine thyroïdien car il permet les mesures externes de radioactivité.

Les unités de mesure comprennent :

1) les unités de radioactivité, le millicurie étant la quantité de radioélément qui présente $3,7.10^7$ désintégrations par seconde

2) les unités de dose - Celle qui nous intéresse est le rad, unité de dose absorbée ou quantité d'énergie délivrée par les particules ionisantes dans un gramme de tissu frais, égale par définition à 100 ergs/g.

2 - Métabolisme de l'iode radioactif chez le sujet normal :

a - L'absorption de l'iode radioactif par voie digestive est étudiée après ingestion d'une solution d'iodure de sodium dont la quantité doit rester faible de

l'ordre des apports quotidiens (0,3 à 0,5 mg). Chez le rat, en une heure, l'absorption est de 90 %. Elle est totale en 3 heures (36).

b - La diffusion de l'iode ionisé dans les espaces interstitiels est assez rapide. En 4 heures, il y a équilibre entre la concentration plasmatique et celle des liquides interstitiels. "L'espace" de l'iode (volume de diffusion) peut être estimé environ à 25 litres. Dans une étude expérimentale faite par MYANT (87) la concentration plasmatique à la 6e heure a été évaluée à 1,4 % par litre, tandis que 36 % de la dose injectée se trouvaient dans le sérum et les liquides interstitiels, soit un rapport de $\frac{36}{1,4}$ = 25.

L'iode radioactif plasmatique est soumis de même que l'iode stable ordinaire, aux attractions compétitives de la thyroïde et du rein.

c - L'élimination rénale - Elle apparait rapidement après l'administration de la dose d'iode. Il est possible de définir une clearance urinaire de l'iode qui est de 2 litres de plasma par heure environ (88 - 10) soit 3 % de l'iodure ayant traversé le rein dans ce temps.

En 24 heures, le sujet normal élimine environ 60 % de la dose ingérée.

d - Fixation thyroïdienne -

6 minutes après l'ingestion d'iode, la radioactivité apparait au niveau du cou (61, - 63). Cette fixation d'iode radioactif dans la thyroïde est proportionnelle à son taux dans le plasma et là encore, on peut définir une clearance thyroïdienne de l'iode, qui est environ d'un litre de plasma par heure (86, 10). La concentration de l'iode radioactif dans la thyroïde

augmente rapidement pour atteindre son maximum dans un délai de 24 à 48 heures, chez le sujet normal, et correspond à 25 à 40 % de la dose administrée. Dans la thyroïde, l'iode radioactif est très rapidement lié aux composés organiques pour former les précurseurs de l'hormone - 15 minutes seulement après son entrée dans la glande 95 % de l'iode se retrouve sous forme d'iodotyrosine.

Après 24 à 48 heures apparait une décroissance exponentielle de l'activité mesurée au niveau de la thyroïde qui est la résultante de la décroissance radioactive de l'iode et de la sécretion d'hormone radioactive hors de la thyroïde.

Elle permet de définir une période effective de l'iode qui est de 6 à 8 jours suivant les individus, chez le sujet normal et qui correspond à une période biologique de 5 semaines à 4 mois. Cette décroissance, rapide dans les premiers jours, ralentit ensuite et il est quelquefois possible de la décomposer en 2 composantes exponentielles, la première de très courte période, au contraire de la seconde (. , 118).

L'hormone thyroïdienne libérée est métabolisée dans les tissus avec libération d'iode radioactif qui a 60 % de chances d'être repris dans le cycle intra-thyroïdien (96).

3 - application de l'iode 131 à l'exploration fonctionnelle du corps thyroïde.

Les techniques actuelles utilisant l'I 131 ont l'intérêt de permettre une étude du comportement de l'iode intra-thyroïdien, de sa fixation, de son élimination. Elles sont possibles, grâce à deux propriétés essentielles de cet isotope :

a - il suit les mêmes voies métaboliques que l'iode ordinaire.

b - on l'obtient à l'état pur, sans entraîneur, c'est-à-dire sans iode stable. Aussi peut-on en utiliser des quantités minimes, d'activité spécifique cependant très élevée, sans interférer sur le métabolisme de l'iode. (Ex : on obtient des activités de l'ordre de 1 mc pour 0,008 microgrammes d'iode).

Les diverses épreuves fonctionnelles proposées explorent des phases différentes du cycle de l'iode, en étudiant la radioactivité dans le corps thyroïde, dans les urines ou dans le sang.

Certaines précautions doivent être observées avant d'entreprendre ces explorations. Il faudra s'assurer qu'aucune cause de saturation iodée ne peut intervenir, d'origine alimentaire, médicamenteuse ou autre, qui rendrait les examens sans signification. De même, toute thérapeutique interférant avec le fonctionnement thyroïdien devra être cessée depuis un temps variable, suivant les cas. Le délai sera de 10 jours à 3 semaines pour les antithyroïdiens de synthèse, de 6 semaines à 2 mois pour les composés iodés solubles, de plusieurs mois, voire années, pour les composés insolubles, tels que suspensions huileuses. Notre propos est de faire un rappel succint des méthodes utilisées et des résultats obtenus dans les trois types d'explorations envisagées.

Etude de la fixation thyroïdienne -

La radioactivité thyroïdienne est mesurée in vivo grâce au caractère d'émetteur gamma de l'I 131. Cette méthode est utilisée depuis les premières applications en clinique de l'iode radioactif (58).

- Technique - Le sujet à jeun absorbe une solution de quelques microcuries (une dizaine environ) d'iodure de sodium sous entraîneur, fourni par le C.E.A., (Saclay). Certains auteurs utilisent l'administration intraveineuse (FAUVERT 38).

Les mesures de radioactivité sont faites 6 heures et 24 heures après l'ingestion d'iode à l'aide d'un compteur à scintillation enfermé dans un collimateur en plomb. La solution de radioiode est mesurée, avant ingestion, dans des conditions standard à 40 cm sous le cristal à scintillation.

Les mesures sur le malade sont faites dans les mêmes conditions, au niveau de la cuisse et du cou.

On obtient le pourcentage de fixation par le rapport :

$$\frac{\text{radioactivité cou - radioactivité cuisse}}{\text{radioactivité de l'échantillon}},$$

compte tenu du mouvement propre et de la décroissance radioactive.

Les mesures peuvent être faites de façon plus suivie et plus prolongée (GILBERT DREYFUS , 44, 46, FAUVERT 38).

- Résultats -

Nous rapporterons les résultats obtenus dans une étude statistique portant sur 3.000 tests d'exploration thyroïdienne par l'I 131, faite à l'Institut G. Roussy, par TUBIANA et coll (122).

Valeurs moyennes des taux de fixation en fonction des catégories cliniques.

Catégorie clinique	Fix.6e h	Fix 24eh	Différentiel
Euthyroïdiens	37	48	+ 11
Grands hyperthyroïdiens	81	79	- 2
Hyperthyroïdiens	74	74	0
Suspects d'hyperthyroïdie	49	58	+ 9
Hypothyroïdiens	13	12	- 1
Suspects d'hypothyroïdie	23	31	+ 8

Une étude statistique a montré quelles étaient les limites où la probabilité était la plus grande pour passer du normal au pathologique

Limites euthyroïdies-hyperthyroïdies

Taux de fixation	50% à la 6eh	60% à la 24eh
Proportions d'euthyroïdies ayant une fixation supérieure à :	10 %	12 %
Proportion d'hyperthyroïdes ayant fixation inférieure à :	6 %	12 %

L'étude à la 6e heure est donc plus favorable pour faire la distinction entre sujets euthyroïdiens ou hyperthyroïdiens.

Limites euthyroïdie-hypothyroïdie

Taux de fixation	20% à la 6e h.	30% à la 24e h
Proportion d'euthyroïdiens ayant une fixation inférieure à :	9 %	10 %
Proportion d'hypothyroïdiens ayant une fixation supérieure à :	15 %	8 %

La distinction entre les deux catégories de sujets est ici plus nette à la 24e heure qu'à la 6e heure.

- Allure de la courbe de fixation -

- Chez les sujets euthyroïdiens, et chez les suspects d'hypothyroïdie, ou d'hyperthyroïdie, la fixation est de façon statistiquement significative, plus élevée à la 24e heure qu'à la 6e heure. La différentielle est positive et ne permet pas de diagnostic différentiel entre ces trois catégories.

- Chez les hyperthyroïdiens, Gilbert DREYFUS avait signalé dès 1950 que la pente de la courbe de fixation était très marquée avec décroissance rapide du taux de fixation et avait fait de l'"angle de fuite" un élément de diagnostic fondamental. FAUVERT avait également retrouvé ce fait, mais avec une fréquence moins grande. TUBIANA (. 122) le retrouve également mais seulement dans 50 % des cas environ et surtout dans les hyperthyroïdies sévères.

- Chez les hypothyroïdiens, la différentielle est généralement voisine de 0. La courbe est en plateau.

Etude de l'élimination urinaire -

La connaissance du métabolisme de l'iode démontre l'intérêt de cette méthode. L'iode est sollicité par la thyroïde et par le rein et l'élimination rènale est proportionnelle à la concentration plasmatique. On est en droit de penser que par suite, l'élimination urinaire sera le reflet indirect de la fixation thyroïdienne.

- Technique -

Bien que très simple, elle a l'inconvénient de nécessiter la collecte de toutes les urines de 24 ou 48 heures, ce qui peut être difficile à obtenir. Aussi cette exploration est-elle peu répandue comme examen de routine.

- Résultats -

Nous retiendrons ceux obtenus par SKANSE (113) dans l'étude de 500 sujets :

	Elimination de 0 à 24 h.	Elimination de 24 à 48 h.
Euthyroïdiens	60 %	5 %
Hyperthyroïdiens	15 %	2 %
Hypothyroïdiens	61 %	20 %

Les limites entre sujets normaux et hyperthyroïdiens ne sont cependant pas toujours nettes, la différence la plus marquée se trouvant au voisinage de la 6e heure. Ceci amène à collectionner les urines de façon plus fractionnée.

La clearance rènale n'est pas constante et s'abaisse en particulier chez les sujets âgés, les sujets porteurs de lésions rènales ou chez les cardiaques présentant des oedèmes périphériques.

Enfin il existe un écart entre la dose ingérée, l'élimination urinaire totale et la fixation thyroïdienne qui s'explique par la répartition de l'iode dans les liquides extracellulaires (86) et sa fixation sur certaines protéines et dans la thyroxine en circulation. Ceci confère un certain degré d'incertitude à cette méthode.

Etude de la radioactivité sanguine -

On peut considérer les variations de radioactivite sanguine après administration d'I 131 comme un reflet du fonctionnement thyroïdien. En effet, pendant les premières heures, après son administration, on retrouve l'iode radioactif uniquement sous forme inorganique. Après un temps variable, suivant le turnover thyroïdien, il y a une élévation de la radioactivité (qui baissait précédemment), grâce à la sécretion hormonale radioactive qui passe dans le plasma.

COURIER et coll. (22 - 23) ont mis au point une méthode simple qui permet d'évaluer les proportions d'iode se trouvant sous forme hormonale ou inorganique, en étudiant la radioactivité globulaire et plasmatique totale.

On sait (65 - 132) que les iodures diffusent dans les hématies où ils atteignent une concentration de 60 % par rapport à la concentration plasmatique à volume égal, alors que l'iode hormonal n'y pénètre pas. Le rapport H/P permet ainsi de connaître le pourcentage

d'iode hormonal présent dans le plasma.

D'une façon générale, il existe une corrélation très satisfaisante entre les résultats des tests de fixation et du rapport H/P (23), leur confrontation permettant une analyse physiopathologique intéressante de certaines discordances de l'une ou l'autre de ces explorations avec la clinique.

Voici les résultats moyens comparés de ces deux types d'informations dans un travail de COURIER, TUBIANA, MOREL (23).

Groupe	Hyper. sévère	hyper. légère	Euthyroïdie	hypothyroïdie
Nombre de cas	32	40	91	16
Fixation à la 6e h.	72,4 %	58,3 %	30 %	15 %
Rapport H/P	0,275	0,34	0,46	0,62

IV - LE TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROIDIE PAR L'I 131

1 - Principe du traitement

Nous avons vu que son caractère d'émetteur et son affinité sélective pour le tissu thyroïdien conféraient à l'Iode 131 une place de choix dans la radiothérapie thyroïdienne. Ces propriétés permettent une irradiation locale à dose élevée sans inconvénient sérieux pour les tissus avoisinants ni pour le reste de l'organisme. L'électron émis par désintégration d'un atome d'iode radioactif délivre toute son énergie le long de sa trajectoire en provoquant de graves dommages cellulaires sur un parcours maximum de 2 mm, aussi peut-on considérer que les tissus voisins ne sont pas irradiés. Le rayonnement gamma est beaucoup plus pénétrant. Il ne délivre qu'une dose très faible à la thyroïde, 10 % environ de la dose bèta. Le reste de l'organisme est soumis à ce double rayonnement, que l'iode s'y trouve à l'état d'iodure ou sous forme hormonale. Mais sa dilution dans tout l'organisme et sa rapide excrétion, lorsqu'il n'est pas fixé dans la thyroïde, font que cette irradiation est incomparablement plus faible que l'irradiation thyroïdienne (la dose gonade, par exemple, est en général 1000 fois plus faible que la dose reçue par la thyroïde).

2 - Etude diagnostique préalable au traitement.

Un bilan clinique et biologique complet s'impose avant toute décision thérapeutique.

Ce bilan confirme le diagnostic de l'hyperthyroïdie, souvent évidente au seul examen clinique et définit avec précision l'état du sujet, élément précieux pour l'étude de l'avolution post-thérapeutique ultérieure,

le degré de la maladie, l'association ou non de troubles cardiaques.

A l'Institut Gustave Roussy, dans le service des Isotopes du Professeur Tubiana, une fiche individuelle précise, est établie pour chaque malade hyperthyroïdien dès la première consultation. Elle comporte des indications :

a) sur les divers éléments de l'appréciation clinique :

- troubles oculaires . protrusion
  . élargissement de la fente palpébrale
  . oedème
- poids
- pouls
- signe de la soif - de grande valeur diagnostique
- thermorégulation - la thermophobie et le signe de la main chaude et moite sont fréquents et caractéristiques
- tremblement
- signes nerveux (irritabilité - insomnie)
  digestifs (diarrhée)
  génitaux (règles irrégulières et moins abondantes)

b) sur les résultats des examens biologiques suivants :

- <u>cholestérol</u> - examen de routine simple, son ascension est un signe presque constant dans les suites du traitement où il est intéressant de l'étudier. Son taux devient très élevé dans les hypothyroïdies post-thérapeutiques.

- dosage de l'iode total et protidique - Cet examen délicat ne peut être fait que dans certains laboratoires. Il n'est pas demandé dans la simple routine, mais dans les cas douteux de diagnostic difficile et lors de dissociation entre la clinique et les tests de fixation.

- métabolisme de base - a l'avantage de pouvoir être pratiqué au cours de n'importe quel traitement. Mais il rend compte des combustions périphériques et de nombreux facteurs extrathyroïdiens peuvent intervenir dans sa détermination et ses modifications. Aussi, ne peut-on en accepter les conclusions que s'il est étudié dans des conditions techniques parfaites, en le répétant notamment sous barbituriques (nembutal, Vignalou).

- Fixation thyroïdienne de l'I 131 - nous avons précédemment décrit les méthodes employées.

- gammagraphie - Les méthodes de cartographie thyroïdienne complètent utilement le test de fixation à l'I 131. On obtient une image de la zône de fixation thyroïdienne qui donne des renseignements sur l'activité fonctionnelle des différentes régions de la glande et permet une plus grande précision dans l'évaluation de la taille de la thyroïde (3 - 64 - 68 - 116).

- le titrage des anticorps antithyroïdiens est un examen qui est actuellement et depuis quelque temps pratiqué chez un grand nombre de nos hyperthyroïdiens. En effet, des études de plus en plus nombreuses sont consacrées au problème des anto-anticorps antithyroïdiens (12 - 31 - 104) et certains auteurs (Roitt Doniak 104) estiment que chez les hyperthyroïdiens présentant un taux élevé d'auto-anticorps, la thyroïdectomie ou le

radioiode peuvent provoquer l'apparition d'un myxoedème post-thérapeutique.

Au terme du seul bilan clinique, nous pouvons classer nos malades en 3 catégories suivant les caractères de leur hyperthyroïdie :

- hyperthyroïdies sévères

chez lesquelles on retrouve avec une fréquence particulière l'association d'un amaigrissement important et récent, une soif marquée et des troubles de la thermorégulation, ainsi que les signes plus classiques de la série thyroïdienne (tachycardie, tremblement) ; exophtalmie et goître ne sont pas toujours présents dans ces formes.

- hyperthyroïdies avec complications cardiaques, arythmie complète le plus souvent, rarement insuffisance cardiaque véritable avec oedèmes, gros foie, dyspnée.

- hyperthyroïdies modérées ou dissociées

à symptomatologie plus discrète et où l'un des signes peut prédominer (essentiellement l'exophtalmie ou le goître).

L'ensemble des renseignements et des résultats d'examens portés sur la fiche de chaque malade permet d'apprécier rapidement l'évolution des signes cliniques et biologiques d'un examen à l'autre.

3 - Les indications du traitement par l'I 131.
Thérapeutiques associées à l'I 131.

Un certain nombre de règles dictent la décision de traitement par l'I 131. Nous en ferons ici un bref rappel.

a) Nous retiendrons comme contrindications absolues mais transitoires la non-fixation iodée et l'état de grossesse.

. la non fixation iodée est une contrindication évidente. Elle rend impossible une étude diagnostique de la fixation de l'iode radioactif dans la thyroïde et rend inefficace et aveugle toute tentative thérapeutique. Elle peut être presque définitive après certaines injections intra-musculaires de composés iodés liposolubles (lipiodol) créant une saturation permanente de l'organisme en iode.

. la grossesse est une contrindication formelle après le 3e mois de la gestation, quand la thyroïde du foetus commence à fixer l'iode (18). Elle devrait l'être également dans les 3 premiers mois de la gestation, étant donné les risques d'une irradiation foetale générale. Cependant on a rapporté dans la littérature des cas de femmes enceintes traitées accidentellement (10 - 13) ou intentionnellement (17) en début de gestation sans dommage apparent causé au foetus.

b) En fait, en clinique, ce sont les contrindications relatives liées à l'âge et au caractère du goître qui posent un problème.

1) - Il est de règle de réserver le traitement par l'I 131 aux sujets âgés de plus de 40 ans. Le rôle des radiations ionisantes dans la production de cancers, de leucémies, de mutations génétiques dicte cette attitude.

- Expérimentalement, la production de cancers thyroïdiens après administration d'iode radioactif (I 131) à des rats est très discutée. Certains auteurs n'ont pu mettre ce fait en évidence (80 - 41). Cependant

Goldberg et Chaikoff (58) et Doniach (34) ont obtenu des résultats très significatifs après administration d'une seule dose d'I 131, suivie pendant plusieurs mois de l'administration d'antithyroïdiens dans les expériences de Doniach.

En clinique, on a établi de façon indiscutable la relation entre l'apparition de cancers thyroïdiens et une irradiation cervicale antérieure, pratiquée peu d'années auparavant chez des enfants ou des adolescents (35 - 21 - 111 - 93 - 133). On n'a pas retrouvé de telles observations chez les adultes après administration d'iode radioactif. Mais la période de latence entre irradiation et apparition de cancer est souvent supérieure à 20 ans. Ce délai représente la limite supérieure des reculs dont on dispose depuis les premières tentatives thérapeutiques par l'I 131.

- Plusieurs cas de leucémies survenues dans un délai de 1 à 2 ans après administration d'iode radioactif ont été décrits (1 - 13 - 131 - 93). Rien ne permet actuellement d'affirmer leur relation directe avec le traitement. Cependant, on a pu calculer dans certains cas la dose de radiation délivrée par la radioactivité plasmatique dans la moelle osseuse et les différents organes. Elle serait de 2 à 260 rads d'après Bloomfield (13). Or Court-Brown et Doll (24) ont pu montrer que 30 à 50 r distribués à toute la moelle par irradiation X peuvent doubler l'incidence des leucémies.

- Enfin, les risques de mutation génétique, difficiles à évaluer ne paraissent pas tout à fait négligeables à l'échelle de la population. Signalons par ailleurs que la fertilité des sujets traités ne parait pas touchée ainsi que le montrent les observa-

tions de plusieurs auteurs (13 - 16 - 106).

2) - Le caractère nodulaire d'un goître représente une contrindication au traitement par l'I 131 pour de nombreux auteurs (16 - 110).

Il ne s'agit pas du goître multinodulaire, souvent considéré comme un goître diffus multilobulé (99), mais du problème posé par un nodule thyroïdien isolé chez un sujet porteur d'une hyperthyroïdie. Le risque de découvrir un cancer à l'intervention est de 1 %. une étude topographique permet en réalité de distinguer :

- les nodules "chauds" hyperfixant ou fixant normalement mais pour lesquels un test après trithyrone montre parfois un hyperfonctionnement localisé au nodule. C'est l'adénome toxique qui requiert classiquement de plus fortes doses thérapeutiques d'iode radioactif. On observe à cette condition un haut pourcentage de succès après traitement et très peu d'hypothyroïdies secondaires.

- les nodules "froids" hypofixant, qui doivent être confiés à la chirurgie. L'hyperthyroïdie, accompagnant un nodule froid qui s'avère de nature cancéreuse, est considérée comme un élément de bon pronostic.

c) L'état clinique, enfin, définit les principales indications de l'iode radioactif dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

Une indication absolue est représentée par les formes inopérables de maladie de Basedow, avec complications cardiaques ou retentissement général très grave pour lesquelles les tentatives de traitement médical ont échoué. Les cardiothyréoses sévères sont le plus souvent spectaculairement améliorées par l'I131.

Certaines formes aiguës, hypertoxiques, qu'il est particulièrement difficile de préparer en vue d'une intervention chirurgicale sont également une indication majeure de ce traitement.

Enfin, cette thérapeutique représente une méthode de choix dans les formes d'hyperthyréoses même modérées, mais peu améliorées par les thérapeutiques médicales usuelles, chez les sujets âgés de plus de 40 ans, chez les sujets fatigués et à l'état général précaire, lors de récidives après thyroïdectomie ou roentgenthérapie, enfin dans tous les cas où le malade justiciable d'une intervention la refuse ou ne peut pas la subir pour des raisons sociales ou personnelles.

L'iode 131 est administré le plus souvent à titre isolé, mais plusieurs auteurs ont proposé d'associer une thérapeutique spécifique du fonctionnement thyroïdien avant ou après son administration. Nous avons vu l'incidence avant traitement radioactif de telles thérapeutiques sur la captation iodée qui est perturbée. Après l'administration de radioiode, elles ne permettent pas de juger de l'efficacité et de la rapidité d'action du traitement radioactif. Les antithyroïdiens de plus limitent l'efficacité de l'iode radioactif en diminuant sa période biologique dans la glande et en empêchant sa réutilisation par la thyroïde (16). Enfin, on connait leur rôle dans la production de cancers (34). La thyroxine aurait l'inconvénient d'inhiber le retour de la thyroïde à une fonction normale après une période de dépression transitoire et augmenterait les risques d'hypothyroïdie.

4 - Conduite du traitement - Détermination de la dose

a) Méthodes successives d'évaluation de la dose.

- après l'établissement du bilan complet du malade, et la décision thérapeutique étant prise, le problème se pose d'évaluer le nombre de millicuries à administrer pour obtenir le meilleur résultat thérapeutique.

- Les premiers traitements consistaient dans l'administration d'une petite quantité de radioiode grossièrement proportionnelle au poids de la glande, de 3 à 5 millicuries par exemple, et l'on retraitait précocement, dans le délai de 1 à 2 mois en cas de résultats insuffisants.

- Puis il fut convenu d'administrer à tous les malades une dose standard de 5 millicuries. Cette méthode s'est révélée inadaptée dans de nombreux cas. En effet, à un même nombre de millicuries administrés, correspondent, suivant la fixation intrathyroïdienne et le poids de la glande, des concentrations très différentes.

- Aussi a-t-on rapidement été conduit à ne pas considérer le millicurie comme une unité posologique (ce qui était en quelque sorte précédemment le cas) mais à raisonner en concentration intrathyroïdienne de l'iode ingéré, ou encore en dose de radiation absorbée dans la thyroïde et exprimée en rads.

b) Méthode actuelle d'évaluation de la dose

1) en pratique, ce qui importe est de connaitre la quantité de radioiode à administrer, en fonction de la dose de rayonnement que l'on veut délivrer à la thyroïde. La dose optimum est en général estimée aux environs de 8.000 à 10.000 rads.

Dans ces conditions, la dose en microcuries peut être obtenue grâce à la formule de Marinelle Quinby et Hines (81) :

$$\text{dose}_{(\mu c)} = \frac{\text{Rep x poids de la glande x période physique de l'iode}}{\text{\% fixation x période effective x ergs/c/g}}$$

$$= \frac{\text{Rep x poids de la glande x 8}}{\text{\% fixation x période effective x 160}}$$

(1 rep = 0,93 rad)

En admettant une période effective de 5 jours, on obtient l'avaluation suivante de la dose :

$$\text{Dose}_{(\mu c)} = \frac{\text{Rep x poids de la glande}}{\text{fixation}}$$

On peut montrer que dans ces conditions une dose totale de 10.000 rads correspond à une concentration maximum dans la glande de 0,1 millicurie par gramme de tissu thyroïdien.

2) Hines a déterminé une formule qui permet de calculer la quantité de millicuries à administrer, à partir de la concentration exprimée en mc/g.

$$\text{Quantité (mc) I 131 à donner} = \frac{\text{C}^{\text{ion}}\ \text{mc/g x poids de la glande x 100}}{\text{\% de fixation}}$$

La "dose" que nous administrons à nos malades est évaluée de la façon suivante :

$$D = \frac{0,1 \text{ x poids de thyroïde x } 100}{\text{\% fixation } \quad 24\text{e heure}}$$

Elle nécessite la connaissance du poids de la glande et de la fixation thyroïdienne à la 24e heure. Par exemple, une thyroïde de 50g, fixant 70 % à la 24e heure, recevra 7 millicuries.

c) Evaluation du poids de la glande

Le poids d'une thyroïde normale, non palpable,

est de 25 à 30 g. L'estimation de la masse du goître est délicate et plusieurs types (64) d'investigations permettent de le préciser.

. l'examen clinique est le plus souvent suffisant pour un observateur expérimenté lorsque le goître est aisément palpable. Pour les petits goîtres, les récidives après chirurgie, ou les goîtres plongeants, l'appréciation manuelle peut être insuffisante ou impossible. Aussi a-t-on recours dans ces cas :

. à une radiographie simple de la région cervicale à la recherche d'une déviation trachéale ou d'une compression.

. à des tomographies après pneumo-thyroïde

. à la gammagraphie (3, 116) qui dessine la silhouette du corps thyroïde sur la photographie de la région cervicale du malade. Cette méthode est d'un apport remarquable dans le diagnostic, et l'évaluation de certains goîtres plongeants intrathoraciques. Elle est également utilisée dans l'établissement de la formule de Kelly (68) qui évalue ainsi le poids de la glande thyroïde - poids = hauteur moyenne des lobes (en cm) : surface frontale en cm^2 x 0,32. Cette technique d'évaluation a été utilisée par Bauer (7) et peut contribuer à expliquer la très bonne qualité de ses résultats (94,3 % de guérisons avec une seule dose).

d) Causes d'erreur - Discussion

1) Même améliorée par les techniques précédemment décrites, l'appréciation du poids de la thyroïde reste à l'origine d'une certaine erreur dans le calcul de la quantité d'I 131 à administrer.

Cette imprécision se retrouve si l'on veut calculer très justement la dose délivrée au tissu. La période effective qui intervient dans son évaluation

varie de 3 à 6 jours suivant les malades. La période de 5 jours utilisée n'est donc qu'une valeur moyenne. De plus, son utilisation sous-entend que la décroissance de la quantité d'iode radioactif intrathyroïdien se fait de manière exponentielle ce qui n'est pas toujours le cas.

Enfin, l'expression physique et mathématique de la dose repose sur la grossière approximation d'une répartition uniforme de la radioactivité dans un tissu thyroïdien homogène.

En effet, il existe de grosses variations de la distribution et de la répartition de l'iode (69) au sein de la thyroïde comme l'objectivent les autoradiographies. La captation d'iode dans les follicules thyroïdiens est très variable d'un point à l'autre de la glande. Cette variation peut atteindre un facteur 10 par rapport à une distribution moyenne et uniforme.

Il faut également tenir compte des variations de radiosensibilité du tissu thyroïdien d'un sujet à un autre qui paraissent non négligeables et sont soulignées par plusieurs auteurs (13 - 83).

2) Les causes d'erreur constituent-elles un obstacle décisif à une évaluation correcte de la dose thérapeutique ? La méthode utilisée a du moins le mérite de la simplicité. Mais le but idéal serait d'obtenir un résultat satisfaisant et définitif avec un seul traitement. En effet, comme nous le verrons plus loin, il est plus délicat d'interpréter les explorations fonctionnelles de thyroïdes antérieurement irradiées.

Cependant, trop souvent encore, la dose apparait soit insuffisante et soumet le malade aux risques d'une hyperthyroïdie prolongée et aux inconvé-

nients de traitements répétés, soit excessive, en provoquant une hypothyroïdie permanente et durable.

Il semble qu'on puisse arriver à une estimation plus précise sur deux points :

(a) le poids de la thyroïde - une étude gammagraphique systématique de la région thyroïdienne parait essentielle comme le montrent certains résultats récents (7).

(b) l'évaluation individuelle de la période effective peut être calculée par des mesures éventuellement répétées (44). Mais, là encore, certaines études (43) montrent des différences entre la période calculée après une dose test et celle calculée après la dose thérapeutique, qui serait raccourcie.

Ce n'est cependant qu'après une estimation aussi rigoureuse que possible sur ces points que l'on arrivera à connaître l'importance de facteurs peu contrôlables et invoqués dans la difficulté du traitement tels qu'hétérogénéité fonctionnelle du tissu thyroïdien et radiosusceptibilité individuelle. A ce sujet , on a proposé (Stanbury 99) l'évaluation de la radiosensibilité individuelle par la mesure de la clearance thyroïdienne par gramme de tissu thyroïdien, qui reflèterait l'activité physiologique de la glande, en admettant que cette radiosensibilité soit proportionnelle à l'activité fonctionnelle de la thyroïde.

Quoiqu'il en soit, la part d'un certain empirisme ne doit pas être complètement éliminée lorsqu'il s'agit de modifier les doses théoriques en fonction de facteurs que nous n'avons pas envisagés, tels que la gravité clinique de la maladie, l'existence de troubles cardiaques graves qui peuvent amener à majorer la dose prévue, en acceptant le risque d'une hypothyroïdie.

5 - Evolution après traitement

Notre propos est ici de faire seulement un bref rappel des résultats cliniques observés en général après traitement par l'I 131. Nous exposerons et discuterons nos résultats dans un chapitre ultérieur.

Les éléments d'appréciation clinique et biologique qui ont servi au diagnostic et orienté le traitement permettent également de suivre l'évolution post-thérapeutique.

L'amélioration clinique apparait 18 à 30 jours après l'ingestion de la dose et se poursuit pendant plusieurs semaines. La reprise pondérale est précoce. Les malades voient progressivement rétrocéder la nervosité, le tremblement, l'asthénie, les troubles digestifs, notamment la diarrhée. Le pouls se ralentit lentement et ces sujets gardent pendant de longs mois une tachycardie à l'effort. Plus tardivement certains signes oculaires disparaissent (éclat du regard - rétraction de la paupière supérieure). L'oedème palpébral est par contre très tenace. Dans 20 % des cas seulement et très tardivement, l'exophtalmie disparait. La rétrocession du goître est souvent imparfaite, et assez lente à apparaître.

Au 3e mois, un premier bilan complet posera parfois le problème d'un nouveau traitement, nous verrons ultérieurement l'importance des examens de la fixation thyroïdienne dans la décision d'une nouvelle dose thérapeutique.

Ces bilans seront répétés tous les 3 à 4 mois au cours de la 1ère année, puis espacés en fonction des résultats. Ils comprendront toujours une étude de la fixation thyroïdienne.

- Les malades parfaitement euthyroïdiens seront convoqués tous les 2 ans environ pendant plusieurs années étant donné l'éventualité non négligeable d'hypothyroïdies tardives.

- Les malades ayant mal répondu au 1er traitement ou de façon incomplète seront fréquemment revus. Il n'est pas rare que l'on soit amené dans certains de ces cas à administrer plusieurs doses thérapeutiques avant d'obtenir le résultat désiré. De tels malades semblent présenter une résistance au traitement, antérieure ou acquise après une première dose insuffisante. Nous en reparlerons ultérieurement.

- Les hypothyroïdies post-thérapeutiques peuvent se voir dès les premières semaines après un premier traitement. Elles sont alors généralement transitoires et régressent spontanément en quelques mois. Quelquefois elles revêtent le caractère d'hypothyroïdies durables qui apparaissent dans l'ensemble plus tardivement, 1 an ou plus après la dernière dose thérapeutiques. En règle générale, assez frustes ou dissociées, elles sont toujours facilement réduites par de faibles doses d'extraits thyroïdiens.

6 - Incidents et accidents du traitement

Ils sont rares et le plus souvent négligeables

- Un état subfébrile, quelques nausées, une sensation de gonflement et de gène au niveau du cou sont quelquefois signalés en début de traitement.
- On peut observer également une exacerbation transitoire et légère de l'hyperthyroïdie vers la 2e semaine, sans comparaison possible avec les crises thyroïdiennes quelquefois observées après traitement chirurgical. Une aggravation modérée et également transitoire

de l'exophtalmie est assez fréquemment décrite. On a cependant signalé plusieurs cas (De Gennes 28 - Atabak 4) d'exophtalmie oedèmateuse évolutive importante, survenue plusieurs mois après traitement par l'I 131.

- L'apparition de tétanie consécutive au traitement, bien que connue, est assez exceptionnelle.
- Les manifestations douloureuses cervicales ou radiculaires décrites après administration d'I 131 peuvent se voir également après traitement par les antithyroïdiens.
- Une chute transitoire des cheveux est fréquemment rencontrée dans les premiers mois après le traitement et ne doit pas être considérée, à l'état isolé, comme un signe d'hypothyroïdie possible.
- L'inconvénient majeur, nous l'avons déjà vu, est la constitution d'hypothyroïdies dont le pourcentage varie de 2,9 % (78) à 26,5 % des cas traités (15) suivant les statistiques. Nous y reviendrons.
- Notons, pour terminer que l'on n'observe après traitement par radio-iode aux doses usuelles ni mal des rayons, ni retentissement hématologique. Nous avons déjà vu qu'il n'a jamais été signalé en clinique humaine, de cancérisation secondaire du corps thyroïde après administration thérapeutique d'iode radioactif.
  Cependant, les risques de cancérisation, de mutations génétiques, et même de leucémies post-thérapeutiques ne sont pas absolument illusoires.

Ces faits contribuent à limiter l'utilisation du radioiode chez les sujets âgés de plus de 40 ans ou à sélectionner les cas traités en fonction d'indications individuelles précises.

COMPOSITION DE LA SERIE DE MALADES ETUDIES

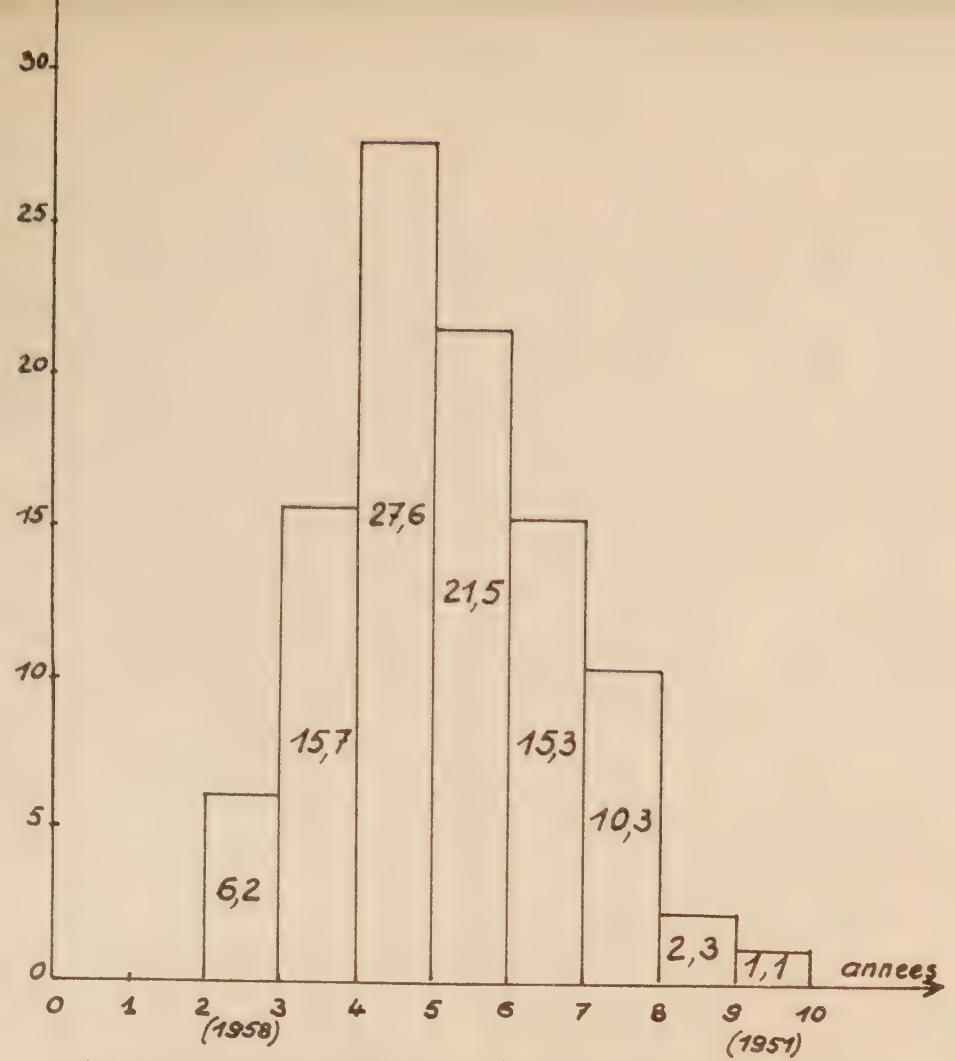
Notre série d'observations se compose des 260 cas d'hyperthyroïdies qui ont reçu un traitement par l'iode radioactif entre les années 1951 et 1958.

Pour l'analyse statistique des derniers résultats tous les malades ont été convoqués entre le mois de septembre 1960 et le mois de janvier 1961, au Service des Isotopes de l'Institut Gustave Roussy. La plupart ont été revus et examinés dans le Service. Pour les autres, nous avons tenu compte des renseignements qui nous étaient adressés par leur médecin, tenu au courant de cette enquête.

Au 1er janvier 1961, le recul des observations est de 2 à 10 ans après le premier traitement. Dans 78 % des cas, il est supérieur à 4 ans, ainsi que le montre l'histogramme de la figure 4).

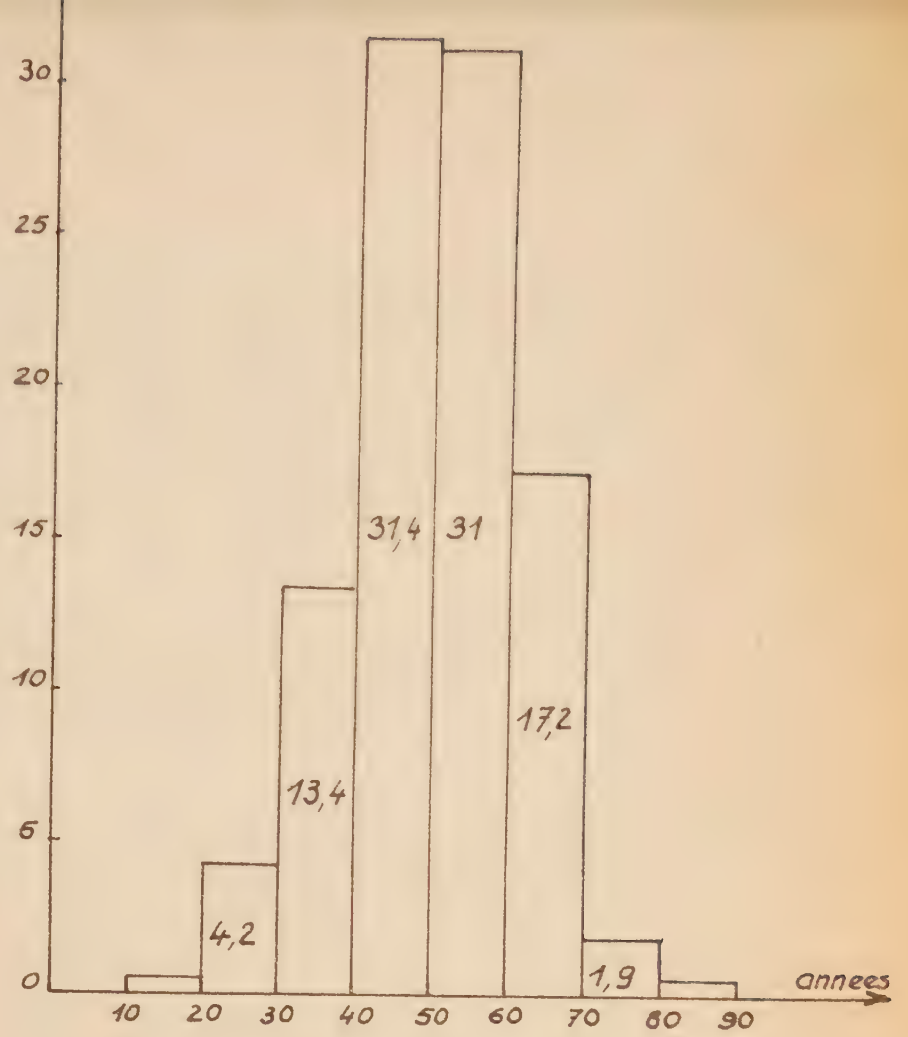
Cette série de malades comprend 214 femmes (soit 82 %) et 46 hommes (18 %).

La plupart ont reçu antérieurement à la première administration d'iode radioactif, un traitement médical par l'iode médicamenteux, les composés iodés, ou les anti-thyroïdiens de synthèse. Dans tous les cas, ce traitement a été suspendu avant la thérapeutique par radioiode, pendant un délai suffisant pour permettre ensuite une étude correcte de la fixation iodée, de valeur diagnostique et indispensable à l'évaluation de la quantité de millicuries à administrer. 15 malades ont subi un traitement chirurgical antérieur (soit 5,7% des cas). Enfin 3 malades ont été traités par roentgenthérapie avant de recevoir de l'iode radioactif.



histogramme des reculs des observations apres le premier traitement

Fig 4



repartition en âge

Fig 5

L'appréciation clinique portée en début de traitement permet de classer ces hyperthyroïdies dans les trois groupes définis plus haut.

TABLEAU 1

Caractères de l'hyperthyroïdie	Nombre de cas	%
Hyperthyroïdies sévères	107	43 %
Hyperthyroïdies avec complications cardiaques	42	17 %
Hyperthyroïdies modérées ou dissociées.	93	37 %

Pour 3 % des cas, le bilan initial peu précis ne permet pas de les classer dans telle ou telle catégorie. Il s'agit d'ailleurs de malades vus ailleurs et adressés uniquement pour administration d'une dose thérapeutique d'iode radioactif. Cependant, nous avons pu les suivre régulièrement par la suite.

L'histogramme de la répartition en âge de nos malades (fig. 5) montre que 5 % des malades traités ont moins de 30 ans, 18 % moins de 40 ans, 62 % ont entre 40 et 60 ans.

L'âge moyen est de 49, 5 ans.

La seule malade âgée de moins de 20 ans (PAR. N° 56.3066) présentait une hyperthyroïdie sévère persistante après thyroïdectomie subtotale, avec une exophtalmie très importante, un corps thyroïde de 70 g. une iodémie protidique de 20 microgrammes ‰ et une fixation thyroïdienne de 56 et 57 % (6ème et 24ème heure). Elle fut d'ailleurs ramenée à l'euthyroïdie par une seule dose de 11 millicuries mais avec persistance d'une exophtalmie partiellement réduite.

Enfin, nous avons relevé les caractères et le poids de la glande chez nos malades.

1° - La répartition est la suivante, en fonction du caractère du goître (Tableau 2).

TABLEAU 2

Caractère du goître	Nombre de cas	%
Goître diffus	226	86,9 %
Goître nodulaire	15	5,7 %
Récidive après chirurgie.	15	5,7 %

Dans 2 % des cas, ce caractère est non précisé.

Nous avons classé dans les goîtres diffus, les thyroïdes non palpables, de poids inférieur ou égal à 30 grammes.

Nous avons relevé l'observation d'une de nos malades porteuse d'un goître nodulaire volumineux (80 g) Cette malade (BEAU... 55.3902) âgée de 72 ans, fut traitée par l'iode radioactif étant donné son âge et son état clinique, malgré une fixation abaissée à 20 et 18 % (6ème et 24ème heure) à la suite d'une injection de lipiodol. Elle reçut 30 millicuries d'iode radioactif sans résultat satisfaisant. Elle fut confiée au chirurgien 5 mois plus tard, devant l'hypofixation persistante. A l'intervention, on découvrit un épithélioma thyroïdien et une hémithyroïdectomie fut pratiquée. Cette malade est décédée 5 ans plus tard, d'une cause que nous ignorons. Ce cas souligne bien la difficulté soulevée par le traitement des goîtres nodulaires.

2° - Le poids n'est pas toujours chiffré dans le bilan initial (les premiers cas traités recevaient en effet une dose standard ou grossièrement évaluée).

Cependa,t pour les goîtres nodulaires, hormis 2 cas non précisés, il est toujours supérieur ou égal à 50 g.

Parmi 195 cas de goîtres diffus dont l'appréciation pondérale est chiffrée, 36 cas (soit 18 %) présentaient un poids inférieur ou égal à 30 g, 65 (soit 33 %) présentaient un poids supérieur ou égal à 70 g.

3° - Nous avons vu l'importance de l'appréciation correcte du volume du corps thyroïde dans le calcul du nombre de millicuries à administrer qui lui est directement proportionnel.

Notre attention a été attirée par le fait suivant : dans le cas des gros goîtres, nous étions amenés à calculer des doses très importantes (de l'ordre

de 30 à 50 mc) que nous hésitions quelquefois à administrer. Ceci nous a conduits à comparer en général, les doses administrées aux doses théoriques. Les résultats sont portés dans le tableau (3).

a) nous constatons que le volume du goître influe de façon très significative du point de vue statistique sur la dose que nous administrons. Il y a majoration pour les goîtres de petite taille, minoration pour les gros goîtres. Notons cependant que la corrélation entre dose effective-dose théorique, est satisfaisante dans l'ensemble (74 % des cas). Le coefficient de corrélation entre dose/g/24 °h.et fixation, est de -0,55 et très significatif également.

b) Il était indispensable dans ces conditions de voir si le pourcentage de la fixation influait également surnotre façon d'évaluer la dose et de façon inversement proportionnelle, puisque la dose est inversement proportionnelle à la fixation. Nous voyons, de façon également très significative que les goîtres à à fixation élevée à la 24ème heure reçoivent en général une dose supérieure à la dose théorique. Le fait inverse se produit pour les goîtres de fixation plus basse. Le coefficient de corrélation entre dose/g à la 24ème heure et fixation à la 24ème heure, est de + 0,45 et hautement significatif. Plus la fixation est basse, plus la dose administrée par gramme à la 24ème heure est faible.

c) Nous avons pensé que les deux observations précédentes pouvaient être liées. En effet, l'étude de la corrélation entre le poids de la glande et la fixation à la 24ème heure, montre de façon cependant faiblement significative (coefficient de corrélation de

- 0,15) que les gros goîtres ont une fixation à la 24ème heure plus faible. Mais il n'en est rien.

En effet le coefficient de corrélation entre dose et poids de la thyroïde pour une fixation à la 24ème heure donnée , est de - 0,55, résultat très significatif. Il en est de même pour la corrélation dose et fixation à la 24ème heure (à poids donné) qui est de 0,45.

TABLEAU 3

Dose	Poids moyen de la glande avant trait.	Fixation moyenne de la 24° h. avant traitement	Age moyen
Dose effective supérieure à la dose théorique.	47,4	69,4	52,0
Dose effective égale à la dose théorique	56,8	68,2	50,1
Dose effective inférieure à la dose théorique.	78,5	57,3	47,7
Signification statistique	Très significatif	Très significatif	Non significatif

4° - En conclusion, il ressort de ces résultats que nous avons eu tendance à diminuer la dose théorique pour les gros goîtres et les goîtres à fixation plus basse à la 24ème heure (caractères souvent liés) et à agir de façon inverse pour les petits goîtres ou les goîtres à fixation très élevée. Nous verrons plus loin l'incidence d'une telle attitude sur les résultats thérapeutiques. Par ailleurs, il n'existe pas de différence significative entre l'âge des sujets ayant reçu une dose effective supérieure, égale ou inférieure à la dose théorique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

EXPOSE DES RESULTATS

I - SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE IMMEDIATE. VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE L'ETUDE DE LA FIXATION THYROIDIENNE DE L'I 131.

Nous n'avons retenu pour cette étude que les sujets qui avaient eu un bilan post-thérapeutique complet 2 à 5 mois après leur premier traitement et qui ont pu être suivis au cours des mois suivants (1 mois au moins à 1 an au plus après ce bilan).

Nous avons apprécié les résultats thérapeutiques du seul point de vue clinique et à la suite du premier bilan post-thérapeutique, les 187 sujets retenus pour cette étude pouvaient être répartis en 4 catégories :

- retour clinique à l'euthyroïdie 72
- signes cliniques d'hypothyroïdie 1
- hyperthyroïdie persistante ou aggravée 44
- amélioration incomplète 70

Ces deux dernières catégories ont été groupées pour la suite de cette étude.

1° - Au terme de ce premier bilan, sur 187 sujets 72 soit 38,5 % peuvent être considérés comme ramenés à l'état d'euthyroïdie. 114 soit 61 % ont répondu de façon incomplète ou nulle au traitement. Sans préjuger du devenir ultérieur de ces sujets, dans un premier temps, nous avons tenté d'objectiver des facteurs qui permettent d'expliquer la réponse différente au traitement dans ces deux groupes :

- en les comparant avant traitement pour les différents caractères dont on dispose.

- en comparant les modalités du traitement. Ces résultats sont portés dans le Tableau (4) et le tableau (5).

2° - La classification clinique a été effectuée indépendamment du résultat des tests de la fixation iodée. Aussi avons-nous comparé ici les résultats de l'appréciation clinique à l'évaluation de la fonction thyroïdienne par les tests de fixation de l'Iode 131.

	Nb.	Fixation à la 6ème h.	Fixation à la 24ème h.	*Différentielle. ($F_{24} - F_6$)	Valeur statistique.
Sujets ramenés à l'euthyroïdie	69	65,01	66,59	1,58	différence.
Sujets non ramenés à l'euthyroïdie	106	67,72	64,25	- 3,47	significative.

Le tableau 6 (p. 45) représenteles valeurs moyennes des fixations à la 6ème heure et à la 24ème heure dans les deux catégories cliniques. Ces résultats sont hautement significatifs du point de vue statistique.

En fait, ces valeurs moyennes n'ont qu'une valeur indicative. Aussi avons-nous étudié les

Caractères étudiés	Nb. sujets	Sexe H.	Sexe F.	Age	Etat clinique av. traitement : Hyper sévère	Etat clinique av. traitement : Hyper modérée	Association de complications cardiaques	Caractère du goître : diffus.	Caractère du goître : nodulaire	Fixation 6° h. avant trait.	Fixation 24° h avant trait.	Poids de la glande.	Modalités du traitement : Dose totale (I-10) en mc.	Modalités du traitement : Dose en mc/g.	Modalités du traitement : Dose en mc/g à la 24° h
Sujets ramenés à l'euthyroïdie.	72 38,5 %	80	20	49,85	59	41	16 %	95%	5 %	65,16	65,96	60,0	8,84	0,156	0,1
Sujets non ramenés à l'euthyroïdie	114 (61%)	84	16	49,5	72	28	22 %	92%	8%	67,94	63,65	64,11	10,05	0,162	0,097
Valeur statistique	NS	N S		NS	N S		NS	N S		NS	NS	NS	Légère rem. significatif.	NS	NS

histogrammes de ces fixations (fig. 6). Nous discuterons ces résultats ultérieurement.

TABLEAU 6

Catégorie clinique	Sujet s ramenés à l'euthyroïdie	Sujets non ramenés à l'euthyroïdie
Fixation moyenne à la 6ème heure	27,65 %	57,33 %
Fixation moyenne à la 24ème heure	32,54 %	53,03 %

3° - Les tests de fixation iodée traduisent de manière directe la capacité de la thyroïde de concentrer l'iode. Il est permis de supposer qu'après traitement, ils reflèteront le fonctionnement de la thyroïde irradiée plus fidèlement et peut-être plus précocément que le tableau clinique qui n'est avec les tests biologiques : (MB, cholestérol) que le reflet des actions périphériques de l'hormone, et donc souvent modifié avec un certain retard.

Ceci nous a conduit à étudier la valeur pronostique des tests de fixation au cours de la surveillance post-thérapeutique précoce. Pour cette étude, nous avons corrélé les fixations de l'Iode 131 observées au cours du premier examen post-thérapeutique dans les deux groupes de sujets déjà vus, à leur état clinique ultérieur, qui a suivant les cas, justifié ou non l'administration d'une nouvelle dose thérapeutique.

- les résultats sont présentés dans le tableau 7, il s'agit des valeurs moyennes de la fixation à la 6ème heure et à la 24ème heure dans les deux groupes de sujets, en fonction de leur évolution ultérieure.

Dans la figure 6 sont également portés les histogrammes de ces fixations.

- Le tableau 8 présente la valeur pronostique des chiffres de la fixation à la 6ème heure reliés à l'état clinique.

	Sujets ramenés à l'euthyroïdie			Sujets non ramenés à l'euthyroïdie			Nombre de sujets dans chaque catégorie.
	Nombre	Fix. 6° h.	Fix. 24° h.	Nombre	Fix. 6è h.	Fix. 24è h.	
(1) Malades traités immédiatement	0			63 (55,2%)	66 %	60,93 %	63
(2) Malades retraités ultérieurement.	6	46 %	50,33 %	30 (26,3%)	46,41%	45,74 %	36
(3) Malades non retraités (guéris par dose)	66	25,75 %	31,03%	21 18,5%	31,81%	30,71 %	87 (47%)
Valeur statistique de la différence entre catégories (2) et (3)	72	S. 0,01	S. 0,01	114	limite de signification	S. 0,05	106

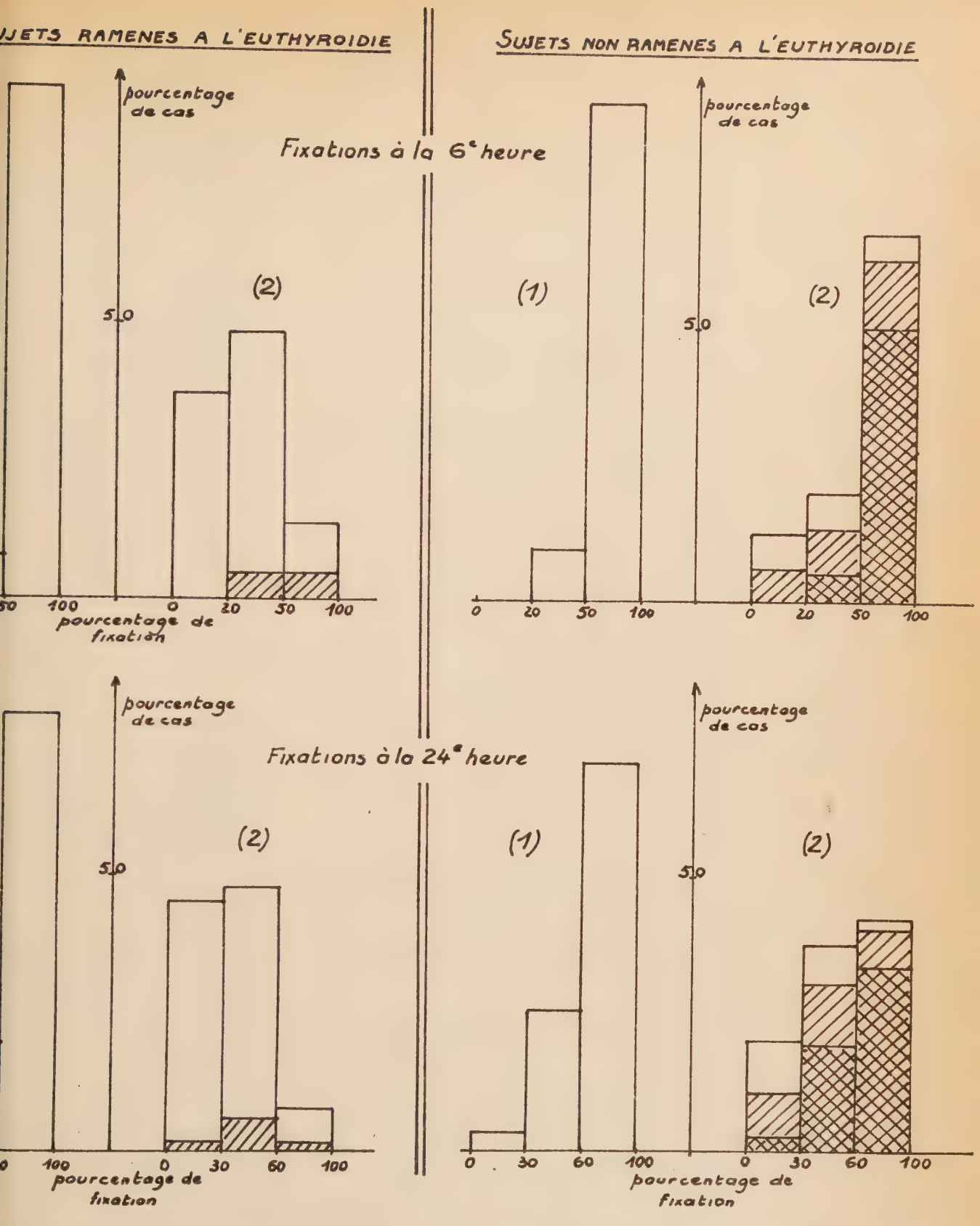

JJETS RAMENES A L'EUTHYROIDIE
SUJETS NON RAMENES A L'EUTHYROIDIE
pourcentage de cas
Fixations à la 6e heure
(1)
(2)
5,0
0 20 50 100
pourcentage de fixation
Fixations à la 24e heure
ant le premier traitement
es le premier traitement
retraites immediatement
retraites ulterieurement
non retraites

Fig 6

Chiffres de la fixation à la 6ème heure	Retour à l'euthyroïdie en 2 à 5 mois.				Persistance de l'hyperthyroïdie (2 à 5 mois après traitement).				Eventualité d'un nouveau traitement indépendamment de l'état clinique
	Non retraités		Nouveau traitement nécessaire		Non retraités		Nouveau traitement nécessaire		
0 à 20 %	27	100%	0	0 %	7	50 %	7	50%	17 %
20 à 50 %	32	91,5%	3	8,5%	8	34,7%	15	65,3%	31 %
50 à 100%	7	70 %	3	30 %	6	7,7%	71	92,3%	85 %

II - TRAITEMENTS ITERATIFS -

Les résultats portés dans le tableau 9 concernent 217 sujets qui ont été suivis au moins un an après leur dernier traitement.

Parmi ceux-ci, 107 (soit 49, 3 %) ont présenté une rémission de leur hyperthyroïdie après une seule dose thérapeutique, -77 (soit 35, 4 %) après 2 doses.

-33 soit 15, 3%) ont reçu 3 doses et plus. Les 3 groupes de sujets définis par le nombre de doses reçues avant d'obtenir une rémission, ont été comparés. Ces données sont présentées dans le tableau 9 et le tableau 10.

III - SURVEILLANCE TARDIVE - RESULTATS D'ENSEMBLE -

La figure 7 présente un histogramme des résultats thérapeutiques obtenus, exprimés en fonction de la durée de surveillance des malades après leur dernier traitement. Ces résultats ne concernent que 227 sujets. 33 cas n'ont pas été considérés dans ce bilan d'ensemble. Parmi ceux-ci, 8 sujets sont décédés au cours de surveillance et 25 malades ont été perdus de vue dans un délai inférieur à 6 mois après le dernier traitement.

- chez 192 malades, un résultat thérapeutique satisfaisant a été obtenu (dans 84,5 % des cas).

- 31 sujets (13, 8%) ont présenté une hypothyroïdie post-thérapeutique durable apparue dans un délai variable après le dernier traitement.

- 4 sujets (1,7 %) ne présentaient qu'une amélioration incomplète lors de leur dernier examen. Dans un cas, il semble s'agir d'une récidive.

Les valeurs des chiffres de la fixation 1 à 2 ans et 4 à 5 ans après le dernier traitement chez les

Nombre de doses	Nombre de cas	Age moyen	Pourcentage d'hyper. Thyr. sévères av. Tt.	Caractères du goître avant traitement			Poids de la glande avant Tt.	Fix. 6° h. avant Tt.	Fixation à la 24° heure av. Tt.	1ère dose mg/gr à la 24°h.	Hypothyr.
				diffus	nodulaire	Après chirurgie					
1	107	51,3	57 %	94	8 (7,4%)	5	58,5 g.	63,24	65,2 %	0,1015	14 (13%)
2	77	48,4	63,6%	72	3 (3,8%)	2	62,4	68,96	68,3 %	0,1000	12 (15,5%)
3 et plus	33	47,2	60 %	28	3 (9,9%)	2	69,7	68,48	61,4 %	0,0902	5 (15,1%)
Signification statistique		Significatif	N.S.	N . S			Presque significatif	S.	N.S.	Significatif	N.S.

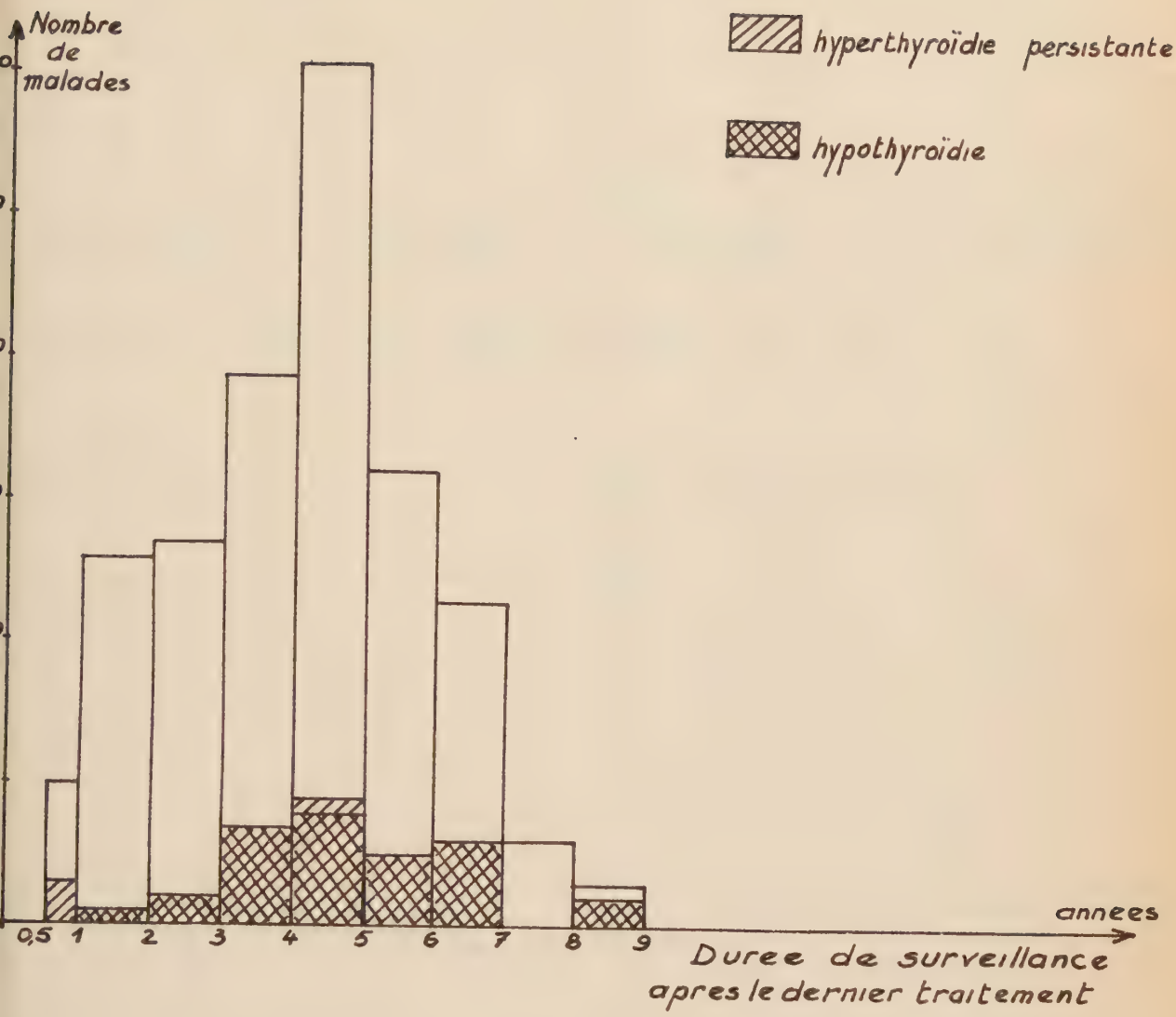

Nombre de malades
hyperthyroïdie persistante
hypothyroïdie
annees
0,5 1 2 3 4 5 6 7 8 9
Duree de surveillance
apres le dernier traitement

Fig 7

malades ayant subi alors un examen, sont présentées dans la figure 8, sous forme d'histogramme.

TABLEAU 10

	Age		Sexe		Complications cardiaques	
	< 40 ans (39)	> 40 ans (179)	M (39)	F (180)	+	-
de sujets ant reçu doses et us.	26 %	12 %	19 %	14 %	15 %	15 %
Valeur tistique	Différence significative.		non significatif		non significatif.	

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

DISCUSSION DES RESULTATS

Nous discuterons les résultats suivant l'ordre dans lequel ils ont été exposés.

I - SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE PRECOCE -

1° - Les résultats cliniques observés précocément 2 mois à 5 mois après un premier traitement par l'iode radioactif, ne semblent pas liés (tableau 4) à l'état antérieur du sujet, aux caractères de son goître, aux modalités même de traitement. Cependant, nous avons été frappés par l'allure différente de l'évolution des chiffres de la fixation entre la 6ème et la 24ème heure chez les sujets devenus euthyroïdiens et chez ceux encore en état d'hyperthyroïdie.

Le tableau 5 montre qu'il existe effectivement une différence statistiquement significative entre les valeurs de la différentielle (fixation à la 24ème heure - fixation à la 6ème heure) dans les deux groupes de sujets. Alors que celle-ci est légèrement positive chez les sujets euthyroïdiens, elle est nettement négative dans le groupe des hyperthyroïdiens et traduit une période effective plus courte de l'iode radioactif dans la thyroïde. La dose de rayonnement délivrée à la glande est donc plus faible dans cette catégorie, puisque par ailleurs, les valeurs de la fixation ne sont pas sensiblement différentes de celles observées dans le groupe des sujets euthyroïdiens.
En effet, deux termes doivent intervenir dans l'évaluation de la dose délivrée : le taux de captation et de concentration de l'iode radioactif dans la thyroïde

et son temps de séjour dans la glande, défini par sa période effective ou demi-vie.

Cette constatation contribue à expliquer sans doute :

1) la valeur pronostique certaine de l'appréciation clinique 2 à 5 mois après un premier traitement puisque parmi les 187 sujets considérés, plus de 90 % des euthyroïdiens le resteront définitivement et plus de 80 % des sujets non ramenés à l'euthyroïdie nécessiteront un nouveau traitement (tableau 7).

2) la variabilité du délai de réponse au traitement

Parmi les 187 sujets considérés, 87, soit 47%, ont été ramenés définitivement à l'euthyroïdie par une seule dose thérapeutique. Parmi ceux-ci, 21, soit le quart environ, étaient encore hyperthyroïdiens dans un délai de 2 à 5 mois. Or, ils présentaient en moyenne, une période effective de l'iode radioactif plus courte que celle des sujets euthyroïdiens lors du premier bilan.

Cependant, le fait que les résultats observés ne sont pas définitifs, ne permet pas d'apprécier avec exactitude, le rôle que peuvent jouer certains facteurs autres que la période effective dans le résultat thérapeutique final. Aussi essaierons-nous de dégager l'importance de ces facteurs en étudiant ultérieurement l'ensemble des sujets ayant un recul supérieur à un an après l'administration du dernier traitement.

2° - De nombreux auteurs ont étudié la valeur diagnostique des tests de la fixation iodée dans les suites du traitement par l'Iode 131, en les comparant aux résultats observés cliniquement.

En 1949, SOLEY et coll (114) ont étudié chez 15 malades les valeurs de la fixation de l'Iode 131,

mesurées à la même heure, avant et après traitement (sans préciser le délai considéré après traitement). Les valeurs moyennes étaient respectivement de 61 % avant traitement et de 16, 6 % après traitement. Sur 4 malades hypothyroïdiens, 3 présentaient une fixation élevée (de 46 à 75 %). Les auteurs rattachaient ce fait à l'hyperfonctionnement du résidu thyroïdien hyperplasique.

WERNER et coll. (128) à la même période, ont mesuré la fixation à la 24ème heure chez 21 malades devenus euthyroïdiens après traitement par l'I 131 (sans préciser dans quel délai). La fixation était normale chez 11 sujets, élevée chez 4, basse chez 6. Parmi 19 malades encore hyperthyroïdiens, 3 présentaient une fixation normale. Enfin, ils trouvèrent une fixation élevée chez 6 sujets parmi 57 témoins et chez des malades ramenés à l'euthyroïdie après thyroïdectomie partielle, traitement antithyroïdien prolongé ou roentgenthérapie.

FREEDBERG et coll. (43) ont trouvé à la 24ème heure, une fixation moyenne de 38 % chez 18 sujets ramenés à l'euthyroïdie 5 à 39 mois après traitement par radioiode. Chez 48 hyperthyroïdiens non traités, la fixation moyenne était de 69 %. Elle n'était que de 29% chez 32 sujets témoins.

LARSSON et RAGNHULT (77) ont étudié la fixation à la 24ème heure, 6 à 12 semaines après traitement puis 2 à 3 mois plus tard, chez 23 hyperthyroïdiens et 10 sujets euthyroïdiens traités pour raison cardiaque. Dans la majorité des cas, ils constatèrent une dépression considérable de la valeur des fixations au cours

du premier test, chez les hyperthyroïdiens et chez les euthyroïdiens.

Dans un petit nombre de cas, cette dépression fut suivie de l'apparition progressive d'hypothyroïdie. Chez les sujets ramenés à l'euthyroïdie après une seule dose, le retour à des valeurs normales de la fixation (33,9 % à 36,2 %) s'effectuait environ en 6 mois et les valeurs étaient très proches de celles observées chez les témoins.

CHAPMAN (16) a constaté dans 84 % des cas, (sur 131 malades), une étroite corrélation entre l'état clinique et les tests de la fonction thyroïdienne. (fixation, iodémie protidique, métabolisme de base). Les malades qui ont bien répondu au traitement dans un délai de deux mois ou plus, ont récupéré des tests normaux. Ceux qui n'ont pas répondu dans les six mois, ont présenté une perturbation prolongée des tests. Ceux qui ont évolué vers l'hypothyroïdie ont montré un abaissement parallèle des différents indices de la fonction. Dans certains cas, celui-ci fut suivi d'un retour progressif à la normale après plusieurs mois et en l'absence de tout traitement.

DE GENNES, COCOVINIS et FAUVERT (28) ont fait une étude très détaillée de l'évolution après traitement par radioiode, des valeurs de la fixation thyroïdienne de l'I 131 en les comparant à l'état clinique. En particulier chez les sujets ramenés à l'euthyroïdie, ils constatent du 2ème au 3ème mois, un net effondrement des valeurs anormales, surtout marqué sur le chiffre de la 48ème heure. Mais cette fixation reste encore anormalement élevée dans 40 % des cas à la 2ème heure et 14 % à la 48ème heure. Enfin, il y a surtout un écrasement des valeurs avec hypofixation dans 38 % des cas à la

2ème heure et 48 % à la 48ème heure. Au cours des mois suivants, (5ème au 9ème mois), la sidération thyroïdienne cesse. Il y a une augmentation des valeurs normales aux dépens des fixations basses. Au 12ème mois, chez les euthyroïdiens, une fixation normale à la 2ème heure, n'est récupérée que dans 1/3 des cas environ. Dans plus de 50 % des cas, elle persiste élevée.

Dans notre travail, les résultats portés dans le tableau 6 montrent de façon très significative que lez valeurs moyennes des fixations sont normales chez les sujets ramenés à l'euthyroïdie (à la 6ème et 24ème heures), qu'elles sont encore supérieures à la normale (bien qu'inférieures aux fixations mesurées avant traitement) chez les sujets encore hyperthyroïdiens. Cependant pour ceux-ci, le chiffre de la 24ème heure est à lalimite supérieure de la normale.

Si nous étudions les histogrammes de ces fixations (fig. 6) :

A la 6ème heure : chez les sujets ramenés à l'euthyroïdie, 7,6 % ont avant traitement une fixation normale, et 92,4 % une fixation anormalement élevée. Après traitement 86,1 % ont une fixation normale ou basse et 13,9 % une fixation élevée.

Chez les sujets restés hyperthyroïdiens, 9,3 % présentent des fixations normales avant traitement, 90,6 % des fixations élevées. Ce groupe est donc tout à fait comparable au précédent avant traitement. Après traitement, 67,5 % ont une fixation élevée persistante et 20,1 % une fixation normale, 12,4 % des cas présentent une fixation paradoxalement basse.

A la 24ème heure : chez les euthyroïdiens, il y a augmentation des fixations basses aux dépens des fixations normales. Chez les hyperthyroïdiens de même, on

observe une augmentation importante des fixations normales ou basses aux dépens des fixations élevées.

En conclusion, 2 à 5 mois après un premier traitement par l'iode radioactif, l'étude de la fixation à la 6ème heure conserve une valeur diagnostique relative mais intéressante. En effet, parmi les euthyroïdiens, 9 sujets sur 10 environ, présentent une fixation normale (48,6 % des cas) ou basse (37,5 % des cas) Parmi les hyperthyroïdiens, 7 sujets sur 10 conservent une fixation anormalement élevée. Dans 12 à 14 % des cas, les sujets présentent un état euthyroïdien, avec une fixation élevée ou un état d'hyperthyroïdie, avec une fixation basse. Dans le diagnostic d'hyperthyroïdie avant traitement, l'étude de la fixation à la 24ème heure est beaucoup moins intéressante que celle de la 6ème heure. Il en est de même après traitement. En effet la fixation à la 24ème heure se traduit par un pourcentage voisin de fixations normales ou basses chez les euthyroïdiens, élevées ou normales chez les hyperthyroïdiens.

Malgré une corrélation relativement satisfaisante dans l'ensemble, l'existence de dissociations entre état clinique et valeurs de la fixation nous amène à aborder un autre problème : celui de la valeur pronostique des tests de fixation. D$_o$it-on craindre la réapparition de signes d'hyperthyroïdie chez un sujet précocément ramené à l'euthyroïdie mais conservant une fixation élevée. Inversement, un sujet resté hyperthyroïdien, mais présentant une fixation normale ou basse a-t-il une certaine probabilité de compléter sa guérison en l'absence de nouveau traitement ?

Nous avons essayé de répondre à ces questions.

3°- Nous rappellerons d'abord les principaux travaux qui ont étudié la valeur pronostique des tests de la fonction thyroïdienne utilisant l'iode radioactif.

LARSSON (76) a étudié chez 302 malades, la valeur pronostique du rapport T 24/U24 de la fixation à la 24ème heure/élimination urinaire en 24 heures, deux mois environ après le traitement par l'I 131. Dans tous les cas où la fixation de l'iode est normale ou subnormale, (rapport T24/U24 entre 0 et 1) il ne paraît pas nécessaire de retraiter les malades, quel que soit le tableau clinique au moment du test. En effet 15 % seulement parmi ces sujets nécessiteront un traitement ultérieurement. Avec un rapport T24/U24, compris entre 1 et 2, 50 % des malades deviennent euthyroïdiens et 50 % nécessitent un deuxième traitement. Au-dessus d'une valeur de 2, presque tous les malades sont à nouveau traités. De même LARSSON a constaté une bonne corrélation entre l'élimination urinaire de l'Iode 131 en 24 heures, 20 à 40 jours après le traitement et l'évolution ultérieure de la maladie.

MYANT (89) a mesuré le rapport : radioactivité cou / cuisse (N/T) 2 heures après injection intraveineuse d'une dose élevée de radioiode (de 100 à plus de 500 microcuries, car ces tests étaient effectués 3 semaines après le traitement en présence d'une radioactivité résiduelle quelquefois importante). Il a étudié 25 malades ayant reçu 36 traitements.

- Après 28 traitements, il observe une chûte de la fixation suivie d'un retour à l'euthyroïdie dans 20 cas. Dans les 8 autres cas, 5 ne présentèrent aucune rémission, les 3 autres, une rémission de courte durée.

- Après les 8 traitements suivis de fixation élevée persistante, un seul sujet présenta une rémission complète, les 7 autres ne furent pas du tout améliorés.

En conclusion une rémission ne paraît devoir survenir que si une dépression significative de la fonction thyroïdienne se produit après traitement. Inversement, cette dépression n'est pas synonyme de rémission ultérieure.

J.L. DE GENNES, COCOVINIS et FAUVERT constatent qu'il ne semble pas exister de contrôle insuffisant de l'hyperthyroïdie avec des chiffres de fixation de l'I131 normaux ou infranormaux, au-delà du 5ème mois après la dose thérapeutique". Donc, pour eux, à partir du 5ème mois, les chiffres normaux ou bas de fixation, sont un signe de rémission clinique définitive.

Enfin, TUBIANA, et VALLEE (121) ont étudié la valeur pronostique des tests de fixation dans 487 cas où le malade avait été revu et testé 2 à 4 mois après son premier traitement et suivi ensuite pendant plus de 6 mois. Ils ont considéré séparément les deux groupes formés par les sujets présentant une hyperthyroïdie inchangée après traitement, ou ceux présentant seulement une amélioration incomplète.

Une nouvelle dose a été nécessaire dans 77 % des cas où le résultat était nul ou minime et dans 50 % des cas où l'amélioration était incomplète.

En considérant l'évolution ultérieure non plus en fonction de l'état clinique mais de la fixation, 76 % des sujets ayant une fixation supérieure à 40 % à la 6ème heure, furent retraités, moins de 30 % des sujets ayant une fixation inférieure à 40 % reçurent une nouvelle dose thérapeutique.

Si l'on considère le seul groupe des sujets incomplètement améliorés, les résultats sont identiques,

75 % des sujets ayant une fixation élevée furent retraités alors que ce pourcentage est de 30 % si la fixation est normale.

Pour ces auteurs, le test à l'iode conserve donc une valeur indiscutable mais il faut en tenir compte avec prudence puisque dans 25 % des cas présentant une amélioration incomplète avec une fixation élevée, l'évolution se fera ensuite vers la guérison définitive.

Nos résultats sont exposés dans le tableau 7 ; ils montrent que trois nouvelles catégories de sujets peuvent être définies :

1) le groupe des sujets retraités immédiatement après leur premier examen de contrôle post-thérapeutique. Leur fixation moyenne est élevée à la 6ème et 24ème heures.

2) le groupe des sujets non retraités ; les uns sont euthyroïdiens dès le premier examen, les autres, encore hyperthyroïdiens ont complèté ultérieurement leur guérison. Dans les deux cas, les valeurs moyennes des fixations sont comparables avec des chiffres normaux.

3) le groupe des sujets retraités après un laps de temps variable - Les uns ont présenté une rémission apparente, transitoire, les autres, ont toujours manifesté des signes d'hyperthyroïdie.

Leur fixation moyenne après traitement est à la limite supérieure de la normale et comparable à celle des sujets suspects d'hyperthyroïdie avant traitement.

Des renseignements complémentaires peuvent être apportés par l'étude des histogrammes (figure 6). Nous ne considérerons que la fixation à la 6ème heure.

Chez les sujets précocément ramenés à l'euthyroïdie, 6 sur 72 ont été retraités au cours des mois suivants. 3 présentaient une fixation élevée et 3 une fixation normale ou plutôt à la limite supérieure de la normale (40 à 50 % à la 6ème heure). Aucun des sujets ramenés à l'euthyroïdie et présentant une fixation basse ne dut être retraité.

Chez les sujets non ramenés à l'euthyroïdie au premier examen.

63 sur 114 (55,2 %) furent immédiatement retraités. 57 présentaient une fixation élevée. Les 6 autres avaient une fixation normale. Il semble qu'un seul de ces sujets aurait pu bénéficier d'une décision thérapeutique différée, car il est le seul à avoir présenté une hypothyroïdie précoce et définitive après cette deuxième dose thérapeutique. Les autres sujets présentèrent une rémission définitive ou nécessitèrent l'administration d'une troisième et même d'une quatrième dose.

- 30 sujets (26,3 %) furent retraités après un certain délai. Parmi ceux-ci 7 présentaient une fixation basse; 9 une fixation normale et 14 une fixation élevée.

- 21 sujets (18,5 %) complètèrent leur guérison sans nécessiter de nouveau traitement. 7 présentaient une fixation basse, 8 une fixation normale et 6 avaient une fixation élevée.

[illegible] incontestablement que la fixation à la 6ème heure, si elle est corrélée à l'état clinique au même moment, présente une nette valeur pronostique du deuxième au cinquième mois après traitement. En effet, une fixation basse (0,20%)

est suivie de rémission définitive :

- dans 83 % des cas indépendamment de l'état clinique
- dans 100 % des cas si le sujet a d'emblée bien répondu au traitement
- dans 50 % des cas s'il était encore hyperthyroïdien dans les mois qui suivirent le traitement.

une fixation normale (20 à 50 %) est suivie de rémission

- dans 69 % des cas indépendamment de l'état clinique
- dans 91,5 % des cas chez les sujets redevenus euthyroïdiens après le premier traitement.
- dans 34,7 % des cas pour les sujets encore hyperthyroïdiens après le premier traitement.

une fixation élevée (50 -100 %) est suivie de rémission

- dans 15 % des cas, si l'on ne considère pas l'état clinique
- dans 70 % des cas pour la catégorie des sujets ramenés à l'euthyroïdie
- dans 7,7 % des cas pour la catégorie des hyperthyroïdies persistantes.

Ainsi, quel que soit l'état clinique, il est préférable de surseoir à tout nouveau traitement 2 à 5 mois après la première dose chez un sujet qui présente alors une fixation basse puisque globalement, il n'a que 17 % de chances d'être retraité.

Pour des valeurs de la fixation normale, on tiendra compte de l'état clinique dans la décision thérapeutique. Celle-ci sera prudente puisque plus de 30 % de sujets encore hyperthyroïdiens sont susceptibles de compléter leur guérison sans nouveau traitement.

Enfin, le problème le plus délicat est posé par les sujets présentant une fixation élevée. Il est dû essentiellement à la difficulté que nous éprouvons pour orienter le pronostic en présence de discordances entre la clinique et les tests de fixation. 70 % des sujets précocément ramenés à l'euthyroïdie, sont définitivement guéris malgré une fixation élevée qui peut persister plusieurs mois. Cependant, dans 30 % des cas, un nouveau traitement sera indispensable. C'est pour prévoir cette éventualité qu'il serait nécessaire de disposer d'autres procédés d'investigation, et surtout de comprendre plus précisément le mécanisme de ces hyperfixations persistantes. Plusieurs hypothèses tentent d'ailleurs d'interprèter de tels faits. On a invoqué une réduction du pool des iodures extrathyroïdiens, par diminution de la déshalogénation hormonale entre autres. Il peut également s'agir d'une reconstitution des réserves d'iode intra-thyroïdien avec accumulation importante dans la glande. Enfin des troubles de l'hormonogenèse consécutifs à l'irradiation ou encore plus simplement liés à l'hyperthyroïdie, pourraient être à l'origine de la secrétion d'une hormone anormale, biologiquement inactive, ou d'une accumulation d'iode minéral dans la glande, iode non transformé en iode métalloïdique.

Ces faits montrent que si l'aspect pronostique des valeurs de la fixation d' I 131 après traitement par radio-iode présente un aspect théorique intéressant, il soulève des problèmes pratiques singulièrement difficiles. Leur solution nécessite la compréhension des effets biologiques de l'I 131 sur le métabolisme et les différents aspects du fonctionnement thyroïdien.

II - TRAITEMENTS ITERATIFS -

Parmi les 217 sujets suivis au moins un an après leur dernier traitement, 50 % environ ont été guéris par une seule administration thérapeutique de radioiode, 85 % l'ont été après avoir reçu 1 ou 2 doses d'iode 131. Parmi les 33 sujets (15 %) ayant reçu 3 doses ou plus, la répartition en fonction du nombre de doses est la suivante :

TABLEAU 11

Nombre de doses	3 doses	4 doses	5 doses
Nombre de sujets	26	5	2

Le but thérapeutique recherché est l'obtention d'une guérison durable après administration d'une seule dose de radioiode. 50 % des sujets considérés ici, ont reçu 2, 3, 4 ou 5 doses.

Aussi avons-nous essayé de dégager et d'analyser les facteurs qui permettent peut-être d'expliquer la réponse thérapeutique insuffisante de ces sujets lors de la première administration d'I 131.

1° - Influence de la période effective de l'iode radioactif dans la thyroïde -

Nous avons déjà vu le rôle qu'elle pouvait jouer sur l'effet thérapeutique observé précocément, après la première administration d'iode radioactif.

Ceci permettrait de prévoir son importance dans l'obtention du résultat thérapeutique final (tableau 12).

TABLEAU 12

Nombre de doses.	Nombre de sujets	Fixation à la 6ème h.	Fixation à la 24ème h	Différentielle
1	99	63,24	65,68	2,44
2	73	68,67	68,34	- 0,33
3 et plus	28	67,64	60,96	- 6,68

Les sujets qui ont été guéris par administration d'une seule dose, présentent en moyenne une différentielle positive ce qui traduit une concentration intra-thyroïdienne de l'iode radioactif en progression pendant les premières 24 heures, donc une irradiation prolongée et plus intense.

Les sujets guéris après avoir reçu 2 doses ont en moyenne avant le premier traitement, une concentration thyroïdienne de l'iode en plateau entre la 6ème et la 24ème heure.

Par contre les sujets ayant reçu 3 doses et plus, présentent avant le premier traitement, une différentielle fortement négative. La période effective

de l'iode radioactif dans la thyroïde est beaucoup plus courte que dans les deux groupes précédents. L'irradiation thyroïdienne est plus faible. La nécessité de répéter les doses pour obtenir un résultat thérapeutique, identique, chez ces sujets peut être due :

- à une irradiation insuffisante lors des administrations successives d'iode radioactif due au turnover rapide de ces glandes.

- à une radio-résistance acquise à la suite d'un premier traitement insuffisant. Nous en reparlerons plus loin.

2° - Influence de la valeur de la première dose administrée, exprimée en millicuries par gramme de tissu thyroïdien à la 24ème heure.

Les chiffres portés dans le tableau 9 sont statistiquement significatifs à cet égard. Les sujets qui ont reçu 3 doses et plus ont été en moyenne soustraités lors de la première administration thérapeutique. La dose est évaluée en fonction du poids de la glande et de la valeur de la fixation à la 24ème heure. Nous avons vu précédemment que nous avions minoré de façon assez systématique les doses distribuées aux gros goîtres, en raison de la grande quantité de millicuries à administrer. Or les sujets qui ont reçu 3 doses et plus ont les goîtres les plus volumineux (les différences sont significatives). La valeur moyenne de la fixation à la 24ème heure pour ce groupe de sujets est également inférieure à celle des groupes ayant reçu 1 ou 2 doses, mais de façon statistiquement non significative.

La nécessité d'administrer des doses répétées chez les sujets ayant reçu d'emblée une dose insuffisante permet de penser que la thyroïde a acquis chez

ces sujets une certaine radiorésistance et que la rémission définitive ne peut être obtenue dans ces cas que par l'administration d'une dose totale bien supérieure à celle nécessaire au cours d'un traitement d'emblée bien ajusté. La vérification expérimentale de ce fait a été apportée par Atabek (4). Cet auteur rapproche ces résultats de ceux observés au cours de la méthode de traitement qui consiste à administrer les doses de façon fractionnelle. La dose totale serait dans ce cas une fois et demi à deux fois supérieure à celle nécessaire au cours d'un traitement par dose unique. Cette méthode retarderait la guérison et entraînerait une résistance de la thyroïde aux effets des radiations d'après le même auteur.

Les sujets définitivement guéris après administration de 1 ou 2 doses ont reçu une dose initiale presque comparable. Celle-ci est cependant légèrement supérieure à la dose théorique chez les sujets ayant réagi favorablement dès le premier traitement. Deux facteurs paraissent susceptibles d'avoir influencé la réponse différente à la première administration d'iode 131 dans ces deux groupes : les sujets guéris par une dose ont une thyroïde dont le poids moyen est plus faible (nous aborderons ce point plus en détail ultérieurement). La demi-vie de l'iode 131 dans leur thyroïde est plus longue et l'irradiation plus intense et prolongée.

La proportion des hypothyroïdies consécutives au traitement dans ces différents groupes est identique.

3° - Influence de l'âge -

Contrairement aux conclusions de Seed et Jaffé (108) qui constatent chez les sujets plus âgés

une résistance accrue au traitement par radioiode et plus récemment de BELING et EINHORN (15), ATABEK (4) constate le fait inverse : la radiorésistance du tissu thyroïdien paraît supérieure chez les sujets jeunes. Les 15 malades de 14 à 20 ans, qu'il fut amené à traiter, ont tous reçu plus d'une dose. Il attribue la diminution apparente de radiorésistance du tissu thyroïdien chez les sujets âgés à l'appauvrissement en tissu glandulaire aux dépens du tissu conjonctif. En conséquence, il diminue la dose de 25 % chez les sujets âgés de plus de 45 ans parmi lesquels s'observent toutes les hypothyroïdies survenues après une seule dose et il majore la dose de 25 à 50 % chez les enfants et les adolescents.

De même il ressort de façon significative, de nos résultats, que les sujets qui ont reçu 3 doses et plus, ont l'âge moyen le plus faible. Ceux qui ont été ramenés définitivement à l'euthyroïdie par une seule dose, ont l'âge moyen le plus élevé (or les modalités du traitement ne sont pas liées à l'âge du sujet, nous l'avons vu antérieurement). Il semble donc exister une radiorésistance supérieure parmi les sujets jeunes. Ceci apparaît encore plus nettement si l'on compare les deux groupes de sujets d'âge supérieur ou inférieur à 40 ans (tableau 10). 26 % des sujets âgés de moins de 40 ans ont reçu 3 doses ou plus avant de présenter une rémission de leur hyperthyroïdie. Par contre, le pourcentagetage de sujets âgés de plus de 40 ans, ayant reçu 3 doses ou plus n'est que de 12 %. Cette différence est statistiquement significative.

4° - Influence du caractère du goître et du poids de la glande -

L'influence du caractère du goître n'est pas significative dans nos résultats. Mais le pourcentage

de goîtres nodulaires est trop faible pour permettre l'obtention de renseignements valables. On constate en général (SHELINE, (110, RUBENFELD (106), que les goîtres nodulaires nécessitent en moyenne un plus grand nombre de doses et une dose totale plus élevée que les goîtres diffus.

Par ailleurs, nous avons déjà envisagé l'influence du poids de la glande (en étudiant l'influence de la dose administrée). Cependant, certains renseignements complémentaires peuvent être obtenus si l'on considère séparément (tableau 13) les goîtres non palpables, de poids inférieur ou égal à 30 g. , ceux de 30 à 70 g. et ceux de poids supérieur à 70 g. en fonction du nombre de doses reçues.

Ceci a pu être étudié chez 175 sujets. 49,3% des sujets en moyenne sont guéris par administration d'une seule dose thérapeutique. Mais cette proportion est de 78 % si l'on considère les sujets qui présentent une hyperthyroïdie avec goître absent. Elle est égale à 48 % donc voisine de la fréquence standard pour les goîtres de poids moyen et elle est seulement de 39 % pour les gros goîtres de poids supérieur à 70 g.

Cette constatation rejoint celles faites par de nombreux auteurs (J.L. DE GENNES (28), BLOOMFIELD (13), (15). Le pourcentage de malades encore hyperthyroïdiens après un premier traitement s'accroît quand le volume de la thyroïde augmente. Parallèlement, le nombre d'hypothyroïdies observées secondairement, décroît. Les hyperthyroïdies sans goître sont celles qui répondent le mieux au traitement, mais par contre, on y rencontre en général un pourcentage d'hypothyroïdies plus élevé.

Poids de la thyroïde	Nombre	% de sujets ayant reçu 2 doses et plus	Dose en mc/g à la 24ème h.	F_{24}	F_{6}	Différentielle	Nombre d'hypothyroïdies
30	23	22 %	0, 123	68,87	63,57	5,30	3 (13 %)
30 - 70	93	52 %	0, 100	65,29	66,43	- 1,14	9 (9,6 %)
70	59	61 %	0, 087	64,10	66,02	- 1,92	6 (10 %)
		T. Significatif	T. significatif	N.S.	N.S.	Significatif	N.S.

Les conclusions suivantes se dégagent de nos résultats :

1 - les hyperthyroïdies avec goître absent présentent un pourcentage très élevé (78%) de guérisons après une seule administration thérapeutique (pour 49,3 % de fréquence standard).

2 - Le pourcentage d'hypothyroïdies observées est comparable quel que soit le poids de la glande. Notamment il n'est pas supérieur dans la catégorie des goîtres non palpables.

3 - Les goîtres de poids inférieur ou égal à 30 g. ont reçu une dose supérieure à la dose théorique en millicurie par gramme à la 24ème heure. La différentielle est positive et traduit une irradiation prolongée. Pour les glandes de poids compris entre 30 et 70 g., l'estimation moyenne de la dose administrée par rapport à la dose théorique est correcte mais la demi-vie de l'iode radioactif dans la thyroïde est plus brève (la différentielle est négative). Les gros goîtres sont traités dans l'ensemble par de trop faibles doses initiales. La période de l'iode y est également raccourcie.

Un résultat thérapeutique optimum est obtenu dans le cas des hyperthyroïdies à thyroïde non palpable avec un pourcentage élévé de guérisons après une dose et un pourcentage modéré (13 %) d'hypothyroïdies. Il ne semble donc pas exister de surdosage thérapeutique réel. Par contre, les résultats sont beaucoup moins satisfaisants pour les goîtres de poids moyen (48 % de guérisons après une dose) malgré une évaluation, semble-t-il correcte du traitement.

Il paraît possible d'influencer favorablement les résultats thérapeutiques de deux façons :

- d'une part en majorant la dose théorique

- d'autre part, en tenant compte de la période de l'iode radioactif dans la glande pour évaluer la quantité de millicuries à administrer.

Cependant un autre facteur peut intervenir que certains auteurs invoquent. Indépendamment des modalités de traitement, les goîtres non palpables semblent présenter une particulière radiosensibilité. Ce facteur ne peut être mis en évidence ici, puisque nous avons traité différemment les goîtres en fonction de leur volume et de leur poids.

5° - Par ailleurs, certains facteurs paraissent n'avoir aucun rôle sur le résultat thérapeutique final.

Ce sont le sexe, le caractère clinique de l'hyperthyroïdie, l'existence ou l'absence de complications cardiaques. En particulier, les formes avec cardiothyréose ne semblent pas présenter la radiorésistance classiquement décrite. Sur les 34 cas d'hyperthyroïdies accompagnées de complications cardiaques considérés ici, 4 ont présenté une hypothyroïdie post-thérapeutique (soit environ 12%, fréquence proche de la fréquence standard) dont deux après une seule dose.

III - SURVEILLANCE TARDIVE

A - Résultats globaux

1° - Les résultats thérapeutiques observés chez 227 malades suivis plus de 6 mois après leur dernier traitement sont présentés dans la figure 7 et le tableau (14).

192 sujets (soit l'important pourcentage de 84,5 %) ont été ramenés à un état clinique d'euthyroïdie. Nous avons apprécié le retour à l'euthyroïdie d'après l'évolution des signes cliniques (poids, pouls, troubles neuro-végétatifs) confrontés aux résultats du dosage de cholestérol et éventuellement de l'iodémie protidique. Nous n'avons pas tenu compte de l'existence de séquelles (exophtalmie résiduelle - goître).

4 sujets (1,7 %) sont encore hyperthyroïdiens au terme de ce bilan. Parmi ceux-ci, 3 malades n'ont que 6 mois à 1 an de recul lors de leur dernier examen. 2 ont été perdus de vue de 7 à 8 mois après leur première administration thérapeutique et présentaient alors une amélioration certaine, mais encore insuffisante, qui eut peut-être justifié au cours des mois suivants un nouveau traitement. Le troisième, insuffisamment amélioré par une 3e dose, porteur d'une cardiothyréose, a, depuis ce bilan, reçu une 4e administration de radioiode. 4 mois après cette dernière dose, il présente une amélioration considérable, malgré une arythmie complète persistante par fibrillation auriculaire et une dyspnée d'effort.

Le 4e sujet est une malade qui paraissait cliniquement euthyroïdienne 1 an après la dernière administration thérapeutique d'I 131. 3 ans plus tard, elle nous signale qu'elle présente une reprise des signes de l'hyperthyroïdie et du goître, sans préciser depuis quelle date. Mais nous n'avons pu revoir ni examiner cette malade.

Enfin, 31 sujets (13,8 %) présentent une hypothyroïdie post-thérapeutique durable.

Avant de nous attacher à faire une étude plus détaillée de ces hypothyroïdies, signalons que les résultats thérapeutiques d'ensemble observés dans notre statistique sont parfaitement en accord avec ceux observés dans les statistiques les plus récentes que nous avons relevées dans le tableau (15).

Dans tous les cas, on est frappé par :

1) le haut pourcentage de succès de la thérapeutique par radioiode, (de 78 à 90 % des cas traités suivant les statistiques)
2) la rareté des échecs et des résultats incomplets (de 1,4 à 8 % des cas)
3) la relative fréquence des hypothyroïdies post-thérapeutiques (de 4,5 % à 17 % des cas).

Il faut cependant voir les limites de la signification et de la comparaison de ces données. Le but du traitement n'est pas seulement l'obtention d'un taux élevé de guérisons. Il s'agit également d'obtenir cette guérison le plus rapidement possible après le début du traitement, par une seule administration thérapeutique, en évitant cependant l'écueil de l'hypothyroïdie. Ce sont ces facteurs qui permettent valablement de comparer la thérapeutique par l'iode radioactif au traitement chirurgical. Ces notions ne ressortent pas de données générales. Ainsi dans notre statistique, nous observons 84;5 % de bons résultats, mais la guérison n'est apparue après une seule dose que dans 50 % des cas environ et 15 % des malades ont été traités à 3 reprises ou plus. Pour ceux-ci le traitement s'est étalé en moyenne sur une année.

Table au 14

tal	Nbre de cas retenus pour analyse statistique	Résultats satisfaisants	Echecs ou rés. incomplets	Hypothyroïdies		
				précoces	tardives	délai non précisé
	227	192	4	19	11	1
	100 %	84,5 %	1,7 %	8,3 %	4,8 %	0,7%

Tableau 15

Nbre de cas analysés	Résultats satisfaisants	Hypothyroïdies	Résultats incomplets	Echecs	Résultats incertains, malades perdus de vue ou DCD
360	90 %	4,5 %	3 %		2,5 %
500	80 %	12 %		8 %	
138	78,9 %	16 %	3,6 %	1,4 %	
294	85 %	8 %		7 %	
431	78 %	17 %	5 %		
170	90,5 %	2,9 %		6,6 %	

D'autre part, il est toujours difficile de comparer des statistiques différentes. Ainsi le pourcentage d'hypothyroïdies peut varier grandement suivant les auteurs. Certains y incluent les cas qui ont présenté un syndrome fruste et transitoire d'hypothyroïdie ayant régressé spontanément en l'absence de traitement substitutif. Pour notre part, nous ne considèrons que les hypothyroïdies de caractère durable dont le tableau clinique et biologique a justifié un traitement par les extraits thyroïdiens prolongé (sinon définitif). Enfin les indications du traitement et la sélection des malades varient suivant les auteurs et les régions géographiques. Ceci peut influer sur la qualité des résultats thérapeutiques.

2° - Il nous a paru intéressant d'étudier l'évolution des valeurs de la fixation thyroïdienne de l'I 131 1 à 2 ans, puis 4 à 5 ans après la dernière prise thérapeutique de radioiode, chez les sujets ramenés à l'euthyroïdie. (tableau 16).

138 sujets ont eu un examen de leur fixation iodée 1 à 2 ans après la fin de leur traitement. Parmi ceux-ci 14 (soit 10,3 %) conservent une fixation élevée à la 6e heure. 81 (58,6 %) ont une fixation normale et 43 (31,1 %) une fixation basse

La fixation à la 24e heure comprend en moyenne un plus faible pourcentage de fixations élevées (4,4 %) et un pourcentage voisin de fixations normales et basses (50,7 % et 44,9 % respectivement).

Les valeurs moyennes des fixations chez ces 138 sujets sont de 29,8 % à la 6e heure et 36,7 % à la 24e heure. Elles sont donc voisines de la normale, bien que légèrement inférieures aux valeurs moyennes observées dans un groupe de sujets euthyroïdiens (122) qui sont 37 % à la 6e heure et 48 % à la 24e heure.

Tableau 16 . . .

	Elevée	Normale	Basse	Total	Valeurs moyennes de la fixation.
Nombre de sujets ayant une fixation à la 5e heure	14 (10,3 %)	81 (58,6 %)	43 (31,1 %)	138	29,8 %
Nombre de sujets ayant une fixation à la 24e heure	6 (4,4 %)	70 (50,7 %)	62 (44,9 %)		36,7 %
Nombre de sujets ayant une fixation à la 5e heure	2 (2,2 %)	44 (47,8 %)	46 (50 %)	92	23,2 %
Nombre de sujets ayant une fixation à la 24e heure	1 (1,2 %)	55 (61,1 %)	34 (37,7 %)	90	33,54 %

Si nous considèrons maintenant les valeurs des fixations chez 90 sujets qui ont été testés 4 à 5 ans après leur dernier traitement (tableau 16), nous constatons une diminution importante des pourcentages de fixations élevées à la 6e heure et à la 24e heure (2,2 % et 1,2 % respectivement). Il existe toujours un important pourcentage de fixations basses qui est de 50 % à la 6e heure et 37,7 % à la 24e heure.

Les valeurs moyennes des fixations sont ici de 23,18 % à la 6e heure et 33,54 % à la 24e heure.

En conclusion, l'étude des fixations dans les années qui suivent le traitement permet de constater
1) la persistance d'un pourcentage élevé de fixations basses, 1 à 2 ans et 4 à 5 ans après traitement
2) la diminution très nette mais tardive du pourcentage de fixations élevées 4 à 5 ans après traitement (2,2 % à 4 ans pour 10,3 % à 1 an si l'on considère les fixations à la 6e heure).

B - Les hypothyroïdies post-thérapeutiques

Une hypothyroïdie est apparue dans les suites du traitement chez 31 sujets, soit dans 13,8 % des cas de notre statistique. La place de cette complication parmi les résultats apparaît dans le tableau 14. Chez 19 sujets (8,3 %) les premiers signes cliniques de l'hypothyroïdie se sont manifestés au cours de l'année qui suivit la dernière administration thérapeutique. Dans 11 cas (4,8%) les premiers troubles ne sont apparus que 2 à 5 ans après le dernier traitement. Dans 1 cas, le délai d'apparition de l'hypothyroïdie n'a pu être précisé.

Nous avons relevé (tableau 17) parmi les statistiques les plus récentes, les pourcentages d'hypothyroïdies observés, en précisant si possible le délai

Tableau 17

	Pourcentage global d'hypothyroïdies	hypothyroïdies précoces	hypothyroïdies tardives
K	4,5 %	non précisé	
FIELD	12 %	7 %	5 %
DY - Sympo- de Liège)	14,5 %	8 %	6,5 %
NNES et RT	15,9 %	15,2 %	0,7 %
BARJON	2,9 %	non précisé	
FELD	8 %	6 %	2 %
NE	16 %	14 %	2 %
R - sympo- de Chicago)	14,8 %	7,6 %	7,2 %
NA	13,8 %	8,3 %	4,8 % (0,7 % non précisé)
G and RN	26,5 %	7,46 %	19,04 %

de leur apparition. 10 à 50 % des hypothyroïdies (suivant les auteurs) n'apparaissent que tardivement, dans un délai supérieur à 1 an après la dernière dose. Le pourcentage total d'insuffisances thyroïdiennes post-thérapeutiques varie de 3 à 26,5%. Il faut noter que la plupart de ces statistiques englobent l'ensemble des résultats thérapeutiques obtenus, depuis les premiers essais de traitement par l'I 131.

L'insuffisance thyroïdienne observée après traitement par l'iode radioactif présente une symptomatologie assez particulière bien connue, caractérisée notamment par l'importance des troubles musculaires (crampes, douleurs, raideurs). Aussi rappellerons nous sommairement l'aspect clinique et biologique des formes que nous avons observées avant d'essayer d'en dégager l'aspect étiologique et chronologique.

1 - Aspect clinique et biologique

Dans 7 cas seulement sur 31, nous avons observé un tableau évident et complet d'hypothyroïdie, en l'absence de traitement substitutif. Il se caractérise par des signes cutanéo-muqueux marqués avec peau sèche et infiltrée, chute des cheveux, ongles cassants, pâleur, voix rauque. La face est arrondie, lunaire, la frilosité et la constipation sont constantes. Il existe des troubles psychiques avec ralentissement intellectuel et apathie. L'asthénie physique est importante. Souvent sont associés des douleurs et crampes musculaires et des douleurs articulaires. Dans 4 de ces cas, le traitement par les extraits thyroïdiens s'accompagne d'une régression des troubles, et d'une activité normale. Dans 2 cas, l'amélioration des troubles n'est qu'incomplète. 1 cas est très peu amélioré par le traitement substitutif.

Dans 15 cas, les manifestations d'hypothyroïdie sont dissociées et ne réalisent qu'un tableau incomplet, dominé le plus souvent par les signes cutanéo-muqueux, une certaine frilosité, une prise de poids souvent importante, quelquefois isolée, un taux de cholestérol élevé.

Le traitement par les extraits thyroïdiens ramène la plupart des sujets à un état d'euthyroïdie. 1 seul cas est peu amélioré par cette thérapeutique.

Enfin, dans 8 cas, les symptômes d'hypothyroïdie très frustes, disparaissent complètement par un traitement substitutif bien adapté, à doses faibles, et intermittent.

Dans la plupart des cas, les valeurs du cholestérol sont élevées. Cependant dans 9 cas, le taux de celui-ci est inférieur à 2,50 g %. Il est supérieur à 3 g % dans 10 cas.

La fixation de l'iode radioactif est étudiée chez ces malades après une interruption du traitement substitutif pendant une durée d'un mois au minimum. C'est pourquoi cet examen n'est pas pratiqué systématiquement lors des bilans successifs chez les malades hypothyroïdiens. Une interruption du traitement même si elle est de courte durée est quelquefois mal supportée et rapidement suivie d'une réapparition des troubles. Dans 5 cas, les dernières valeurs de la fixation sont normales ou à la limite inférieure de la normale. Il s'agit de formes très bien équilibrées par le traitement substitutif. Dans 21 cas, les fixations sont complètement écrasées, en plateau, avec des chiffres inférieurs à 10% à la 6e heure et à la 24e heure.

2 - Aspect chronologique des hypothyroïdies post-thérapeutiques.

a) délai d'apparition

1° Nous avons déjà vu que parmi les 31 cas d'hypothyroïdies qui figurent dans notre statistique, 19 sont survenus 2 à 12 mois après la dernière prise thérapeutique d'I 131. Chez 11 sujets, les troubles sont apparus dans un délai toujours égal ou supérieur à 2 ans. Dans un cas, celui-ci est de 5 ans. Nous avons comparé les hypothyroïdies précoces aux hypothyroïdies tardives (tableau 18). Aucune différence n'est significative. Ceci était prévisible, étant donné le nombre restreint de cas. Il est cependant vraisemblable que le mécanisme de constitution de ces deux types d'hypothyroïdies est différent. S'il est facile d'invoquer l'effet direct des radiations sur le tissu thyroïdien, dans la constitution précoce d'une hypothyroïdie, l'apparition d'hypothyroïdies tardives est à l'origine d'hypothèses variées et plus complexes.

2° Au cours d'expériences ayant pour but d'étudier l'évolution de la fonction thyroïdienne de rats ayant reçu 50 microcuries d'I 131, nous avons constaté (125) qu'il se produit au cours des 6 premiers mois qui suivent l'administration de cette dose un a baissement progressif de la fixation de radioiode dans la glande avec accélération de la vitesse de sécretion. Cependant, l'activité fonctionnelle est encore peu perturbée au 10e mois, mais les thyroïdes ont un poids inférieur à celui observé chez des animaux témoins et leur fixation n'augmente pas après administration d'hormone thyréotrope. Enfin, l'histologie montre une sclérose constante, diffuse, interlobulaire, avec par ailleurs un aspect sécrétoire actif. Cette sclérose d'apparition progressive se retrouve également dans les moignons thyroïdiens formés par hypertrophie de

de l'isthme après thyroïdectomie subtotale, pratiquée également chez des rats (Cukier - Laboratoires des Isotopes - Institut Gustave Roussy).

Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer les phénomènes observés. Ceux-ci se caractérisent par une insuffisance thyroïdienne modérée, latente dans des conditions normales de fonctionnement, mais objectivée par des sollicitations excessives qui entrainent un hyperfonctionnement thyroïdien.

On a invoqué à l'origine de cette insuffisance thyroïdienne secondaire, des troubles de la vascularisation consécutifs à l'effet tardif des radiations et entrainant une anoxie progressive (Chapman - 16). Cette hypothèse ne semble pas confirmée par les nombreuses observations histologiques faites.

On a également incriminé des radiolésions portant sur les noyaux cellulaires. Les cellules thyroïdiennes irradiées garderaient une activité fonctionnelle et enzymatique normale, mais seraient incapables de se diviser et dégénéreraient en cours de mitose. Ceci expliquerait l'incapacité de la thyroïde irradiée à s'hypertrophier normalement et à augmenter sa fixation sous l'influence d'une stimulation thyréotrope par exemple (33).

D'autres hypothèses peuvent encore être envisagées :

- le tissu thyroïdien après irradiation est soumis à une stimulation hypophysaire excessive et permanente, consécutive au déséquilibre thyro-hypophysaire provoqué par l'atteinte thyroïdienne (qu'elle soit liée aux radiations ou chirurgicale). Ce tissu thyroïdien en hyperfonctionnement permanent, peut présenter un épuisement progressif qui mène à la constitution de l'hypothyroïdie.

Enfin, l'apparition d'anticorps circulants anti-thyroïdiens après irradiation interne de la glande traduit le développement progressif d'un phénomène d'auto-immunisation antithyroïdienne qui pourrait être responsable des troubles observés. Des constatations cliniques et biologiques faites en pathologie thyroïdienne étayent cette dernière hypothèse et contribuent à expliquer le problème des hypothyroïdies consécutives au traitement par l'I 131, et plus particulièrement des hypothyroïdies tardives. Nous voudrions aborder ce point avec un peu plus de détails.

3° Dans les travaux qui portent sur l'étude de l'immunité humorale antithyroïdienne, les réactions utilisées sont de deux types. Ce sont d'une part, des réactions de précipitation en milieu liquide ou gélifié, en présence de thyroglobuline humaine, d'autre part des réactions d'hémagglutination de globules rouges de mouton tannés sur lesquels on a fixé de la thyroglobuline purifiée.

Nous rappellerons d'abord les observations rapportées par Deborah Doniach et coll (31) à propos des relations entre maladie de Basedow et auto-immunité thyroïdienne. Ces auteurs citent plusieurs cas d'hyperthyréoses ayant régressé soit spontanément soit après intervention chirurgicale et ayant ensuite évolué progressivement vers un myxoedème tardif. Cette évolution était quelquefois très lente (30 ans dans un cas). Les auteurs relient ce fait à l'existence d'une thyroïdite auto-immunisante chez ces sujets. En effet les hypothyroïdies observées s'accompagnent de la présence d'auto-anticorps dans le sérum, avec des titres assez faibles. Les lésions histologiques sont formées d'agrégats ou

d'ilôts lymphocytaires plus ou moins extensifs.

C'est pourquoi le risque d'observer une hypothyroïdie après radioiode ou chirurgie est accru chez un sujet hyperthyroïdien qui présente déjà un processus d'autoimmunisation avec existence d'anticorps antithyroïdiens circulants dans le sérum avant tout traitement.

Blagg (12) a pratiqué des dosages d'anticorps antithyroïdiens dans le sérum de 263 sujets. 102 étaient des malades traités et ramenés à l'euthyroïdie depuis au moins 1 an. 58 sujets étaient des hypothyroïdiens recevant un traitement substitutif. Cet auteur décèle des anticorps

- chez 52 % des sujets avant traitement,
- chez 55 % des malades ramenés à l'euthyroïdie plus d'un an après traitement.
- chez 77 % des sujets devenus hypothyroïdiens.

Le taux des anticorps est bas dans la plupart des cas pour les trois groupes.

Eyquem (36) rapporte que la maladie de Basedow ne s'accompagne pas d'anticorps précipitants alors que 20 % des malades, au cours du myxoedème, présentent ces anticorps. Au cours de l'hyperthyroïdie, 50 % des malades ont cependant une réaction d'hémagglutination faiblement positive.

Nous avons entrepris de rechercher systématiquement la présence d'anticorps antithyroïdiens dans le sérum de nos malades, lors du bilan initial qui précède la décision thérapeutique, et de façon espacée, lors des bilans successifs après traitement.

Il nous a paru également intéressant de pratiquer des dosages d'anticorps chez les sujets euthyroïdiens ou hypothyroïdiens traités entre 1951 et 1958, qui

font l'objet de notre statistique. Nous n'avons revu récemment qu'un petit nombre de ces cas. Les résultats observés sont cependant significatifs.

Parmi 12 sujets devenus hypothyroïdiens après traitement, nous observons 6 réactions d'hémagglutination passive positives, couplé dans un cas (en présence d'un titre élevé) avec une réaction de précipitation interfaciale. Nous observons de plus une réaction de précipitation interfaciale isolée. Ceci représente un total de 7 réactions positives sur 12 cas étudiés. Notons cependant que, dans 2 cas, les titres observés sont très faibles (1/10e et 1/20e).

Parmi les sujets témoins, ramenés à l'euthyroïdie après traitement, nous disposons également de 12 dosages. Nous notons 1 seule réaction d'hémagglutination passive positive. Aucune réaction de précipitation n'est positive.

Enfin 2 malades ramenés à l'euthyroïdie depuis plusieurs années sont considérées comme cliniquement suspectes de constituer une hypothyroïdie.

L'une présente une réaction d'hémagglutination passive positive (au 1/320 e). Elle a par ailleurs une iodémie à 3 µg ‰, un cholestérol à 2,80 g malgré une fixation de 37 % et 51 % à la 6e et 24e heure.

L'autre ne présente aucune réaction positive Son cholestérol est à 2,10 g, sa fixation de 18 % et 32 %.

Signalons enfin que parmi les 7 réactions positives observées chez les 12 sujets hypothyroïdiens, quatre ont été retrouvées chez des malades dont l'hypothyroïdie est apparue précocement dans l'année qui suivit

le dernier traitement, les 3 autres au cours d'hypothyroïdies de survenue tardive.

Ceci suggère qu'au processus de destruction et de sidération précoce, consécutif à l'irradiation du tissu thyroïdien par l'Iode 131, peut succéder ou se superposer une phase d'atteinte secondaire par immunisation antithyroïdienne progressive et tardive.

b) Par ailleurs, les hypothyroïdies observées se sont, dans tous les cas, avérées durables.

Dans un seul cas, il semble que l'on assiste au retour vers une fonction thyroïdienne normale. Il s'agit d'une hypothyroïdie d'apparition tardive, pour laquelle les chiffres de la fixation n'ont jamais été franchement écrasés.

3/ Aspect étiologique des hypothyroïdies

Nous avons envisagé successivement l'influence des facteurs liés au malade, et aux caractèrer propres de l'hyperthyroïdie et du goître, et l'influence des modalités du traitement.

a) Le tableau 18 résume le premier point de cette étude. Ces r ésultats montrent qu'aucune différence n'est significative entre les 3 catégories formées par hypothyroïdies précoces, hypothyroïdies tardives, euthyroïdies.

- le sexe ne joue aucun rôle dans l'apparition d'une hypothyroïdie qu'elle soit précoce ou tardive.

- l'âge ne semble pas avoir d'influence. Nous avons vu antérieurement que les sujets âgés paraissaient plus sensibles à l'effet du traitement par radioiode que les sujets jeunes. Ceci ne se traduit pas cependant

	Nombre de sujets étudiés	Age moyen	Sexe % de F	Caractères cliniques de l'hyperthyroïdie			Caractères du goitre % de goitre diffus	Poids de la glande
				sévère	modérée	avec complications cardiaques		
Hypothyroïdies précoces	19	47,2	84 %	42,1 %	52,6 %	5,3 %	84 %	56,4 g
Hypothyroïdies tardives	11	55	90 %	36,3 %	27,2 %	27,2 %	75 %	48 g
Euthyroïdies	167	49,32	81 %	43 %	37 %	17	92 %	62,6 %
Signification statistique		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.

par une augmentation du pourcentage d'hypothyroïdies dans cette catégorie. L'âge moyen est comparable chez euthyroïdiens et hypothyroïdiens.

- le caractère clinique de l'hyperthyroïdie ne parait également jouer aucun rôle.

- le pourcentage de goîtres diffus est comparable dans les3 catégories.

b) Plusieurs points sont à envisager lorsque l'on étudie l'influence des modalités du traitement (tableau 19).

1 - Le nombre de doses administrées

Celui-ci est identique chez hypothyroïdiens et euthyroïdiens. Par ailleurs, le pourcentage d'hypothyroïdies est comparable et proche de la fréquence standard quelque soit le nombre de doses reçues (tableau 9). La plupart des auteurs (13, 108, 110) observent une incidence maximum d'hypothyroïdies après 1 dose.

2 - La dose totale d'I 131 reçue

Celle-ci est très variable et ne fournit pas d'indication. Parmi nos hypothyroïdies, elle est au minimum de 4 millicuries en une seule prise. La plus forte dose suivie de l'apparition de myxoedème est égale à 48 millicuries reçus en 4 prises. La dose totale moyenne ayant causé ces hypothyroïdies est de 7 mc chez les sujets ayant reçu une seule dose, 15,2 mc chez ceux ayant reçu 2 doses, et 29 mc chez ceux ayant reçu 3 doses et plus.

3 - Le délai entre les prises d'I 131

12 sujets hypothyroïdiens ont reçu 2 doses d'I 131. Dans 2 cas, le délai entre les 2 prises fut de 2 mois. Dans 10 cas, il fut supérieur ou égal à 5 mois. 5 sujets ont reçu 3 doses et plus. Les délais entre les deux premières doses furent toujours égaux ou supérieurs à 3 mois, puis

	Nombre de doses administrées			1ère administration thérapeutique				dernière administration thérapeutique			
	1	2	3 et +	F_6	F_{24}	Diff.	1e dose en mg à 24e h	F_6	F_{24}	Diff.	Dernière dose en mg
Hypothyroïdies précoces	47 %	36 %	17 %	69,2	71,7	+ 2,5	0,0983	27,93	29,73	1,80	0,0743
Hypothyroïdies tardives	45 %	36 %	19 %	68	65,1	- 2,9	0,1078	39,29	42,71	3,42	0,0683
Euthyroïdies	47	36 %	17 %	66	65,3	- 0,7	0,0984	42,85	46,51	3,66	0,0936
Signification statistique	N.S.			N.S.				N.S.			

au delà de la 2e dose compris entre 4 et 11 mois. Les délais observés sont en général suffisants et ce facteur ne parait pas avoir un rôle particulier dans l'apparition des hypothyroïdies.

4 - Nous avons enfin étudié les modalités d'administration de la première et de la dernière prise thérapeutique en fonction des valeurs de la fixation thyroïdienne de l'I 131 et de la différentielle, et en fonction de la dose reçue estimée en millicurie par gramme de thyroïde à la 24e heure. Les résultats ne montrent pas de différence significative.

Nous noterons cependant que lors du 1er traitement, les valeurs des fixations initiales sont comparables et en moyenne la dose reçue dans les 3 groupes est identique si on l'exprime en mc/g à la 24e heure. Cependant la différentielle positive dans la catégorie des hypothyroïdies d'apparition précoce semble indiquer que la thyroïde a été soumise à une plus forte irradiation.

La dernière prise thérapeutique (en mc/g à la 24e heure), responsable de l'évolution finale de la maladie, n'a été en aucun cas excessive. Le plus souvent, elle fut inférieure à la première dose et aux doses qui suivirent. Il faut noter que dans les 3 groupes, la valeur de la différentielle est positive. La concentration de l'iode dans la thyroïde se poursuit au cours des premières 24 heures et entraine une irradiation plus prolongée. Enfin, chez les sujets qui ont présenté une insuffisance thyroïdienne précoce, les valeurs moyennes des fixations qui précèdèrent le dernier traitement sont abaissées à des chiffres proches de la limite inférieure de la normale alors que ces valeurs sont à la limite supérieure de la normale pour les autres catégories.

Il semble donc que les sujets qui ont évolué rapidement vers l'hypothyroïdie après traitement présentaient déjà avant la dernière administration thérapeutique, un abaissement modéré mais net de la fonction thyroïdienne.

c) L'apparition d'une auto-immunisation anti-thyroïdienne est enfin un facteur étiologique que nous avons discuté antérieurement.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il est difficile de dégager une notion étiologique précise concernant les hypothyroïdies qui sont en quelque sorte la rançon du traitement par radioiode de la maladie de Basedow. Nous retiendrons sans preuve satisfaisante :

1 - la notion d'un surdosage possible chez des sujets dont la fonction thyroïdienne semble abaissée, au cours des myxoedèmes d'apparition précoce.
2 - l'apparition d'une immunisation anti-thyroïdienne progressive à l'origine des hypothyroïdies durables et d'apparition tardive.

Nous rappellerons combien il est difficile d'apprécier la classique notion de radiosusceptibilité individuelle que l'on peut encore invoquer ici. En effet, il nous parait très difficile, sinon impossible, de juger si nos malades ont été traités de manière suffisamment comparable pour permettre autre chose qu'une analyse globale et statistique des résultats observés, telle que nous avons essayé de la réaliser.

-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N

Ce travail présente le bilan et l'analyse des résultats thérapeutiques obtenus chez 260 malades atteints d'hyperthyroïdie et traités par l'I 131 entre les années 1951 et 1958 dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé H. TUBIANA, au Laboratoire des Isotopes de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif).

1 - Dans un premier temps de cette étude, on s'est efforcé d'apprécier la valeur diagnostique et pronostique des tests de la fixation de l'iode radioactif, dans les suites immédiates d'une administration thérapeutique d'I 131.

L'étude de la captation iodée précoce(à la 6e heure) comparée à l'état clinique, conserve une valeur diagnostique certaine 2 à 5 mois après un traitement par l'iode radioactif. Dans 13,9 % seulement des cas précocement ramenés à un état clinique d'euthyroïdie, on observe de façon paradoxale une hyperfixation apparente persistante et dans 37,5 % des cas, une hypofixation. Chez les sujets restés hyperthyroïdiens, après la première prise thérapeutique, la fixation est élevée dans 67,5 % des cas. Elle est paradoxalement basse dans 12,4 % des cas.

La valeur pronostique des chiffres de la fixation est plus intéressante, en particulier dans les cas de discordance avec la clinique. Chez un sujet euthyroïdien, 2 à 5 mois après un premier traitement une fixation basse paraît synonyme de rémission définitive, alors qu'une fixation élevée sera suivie dans 30% des cas, d'une réapparition des troubles. Chez les sujets encore hyperthyroïdiens plus de 90 % des malades conservant une fixation élevée, nécessitent un nouveau traitement alors que 50 % des

sujets ayant une fixation basse compléteront leur guérison en l'absence d'autre thérapeutique.

L'origine des discordances entre état clinique et niveau de la fixation iodée, brièvement discutée ici, reste obscure.

2 - Parmi les cas envisagés, 49,3 % des malades ont été guéris après administration d'une seule dose thérapeutique, 15,3 % ont reçu 3 doses et plus. Nous avons essayé de voir si certains facteurs, faciles à contrôler permettaient d'expliquer une telle variation dans le délai et dans la qualité de la réponse thérapeutique. Nous avons relevé :

a) l'influence de la dose reçue : les sujets qui n'ont acquis leur guérison qu'après un nombre élevé de doses (3 et plus), ont reçu en moyenne une dose initiale inférieure à celle reçue par les catégories guéries après 1 ou 2 doses. La période effective de l'iode radioactif dans la glande y est plus courte avec une différentielle négative et la dose administrée en mc/g à la 24e heure y est plus faible, que la dose théorique effectivement reçue par les autres catégories. La possibilité d'une radiorésistance acquise après un premier traitement insuffisant chez ces sujets est discutée.

b) l'influence de l'appréciation du poids de la glande est un deuxième facteur qui est en relation avec le premier.

Un résultat optimum est observé dans le cas des hyperthyroïdies avec goître absent. 78 % de guérisons sont obtenues après une seule dose dans cette catégorie.

Les résultats sont très inférieurs (39 % de guérisons après une dose) pour les goîtres de poids supérieur

à 70g. Or ceux-ci ont reçu une dose inférieure à la dose théoriquement calculée alors que les premiers ont reçu une dose supérieure. Nous avons pu montrer que la quantité de millicuries administrée avait été consciemment ou inconsciemment minimisée, de façon systématique dans le cas des gros goîtres et majorée pour les thyroïdes non palpables.

La conséquence en est un meilleur résultat thérapeutique pour les petits goîtres et une augmentation du nombre moyen de traitements pour les gros goîtres.

c) Nous avons pu montrer également l'influence de l'âge. Les sujets les plus jeunes paraissent présenter une radiorésistance thyroïdienne supérieure. 26 % des sujets de moins de 40 ans ont reçu 3 doses ou plus alors que le pourcentage n'est que de 12 % chez les sujets de plus de 40 ans.

3 - Enfin les résultats observés confirment la place de choix que conserve la radioiodothérapie dans le traitement de la maladie de Basedow.

Le résultat thérapeutique final est l'euthyroïdie dans 84,5 % des cas.

Dans 1,7 % des cas, on note une hyperthyroïdie persistante dont l'évolution n'a pu être contrôlée dans 3 cas, les malades ayant été perdus de vue.

L'écueil fondamental est l'existence d'un pourcentage encore élevé de 13,8 % d'hypothyroïdies. Ces hypothyroïdies sont d'apparition précoce (8,3 %) ou tardive (4,8 %). Elles sont dans tous les cas, durables.

Leur origine est discutée. Si l'on admet volontiers à l'origine des hypothyroïdies précoces, une atteinte et une sidération thyroïdiennes par surdosage thérapeutique, les hypothyroïdies tardives posent un problème plus compliqué. La notion d'une destruction progressive du tissu

thyroïdien par un processus d'auto-immunisation anti-thyroïdienne, est envisagée ici.

-:-:-:-:-:-

Lu et approuvé : le Président de thèse,
signé : Professeur René FAUVERT.

Vu : le Doyen de la Faculté,
signé : Professeur Léon Binet

Vu et permis d'imprimer : le Recteur de l'Académie de Paris
le Vice-Président du Conseil de
l'Université de Paris
signé : illisible.

B I B L I O G R A P H I E

- ABBAT (J.D.) - FARRA[illegible] (H.E.A.) - GREENE (R.)

Acute myeloïd leukaemia after radioactive iodine therapy.
Lancet 1, 782, 1956

- ALBERT (A.)

Thyroïd gland.
Ann. Rev. Physiol. 14, 481, 1952

- ALLEN (H.C.) Jr and GOODWIN (W.E.)

The scintillation counter as an instrument for in vivo determination of thyroïd weight.
Radiology 58, 68, 1952

- ATABEK (A.)

L'iode radioactif dans le traitement des thyreotoxicoses
Ann. End. 20, 663, 1959.

- AZERAD (E.)

Application de l'iode radioactif à l'étude de la physiopathologie thyroïdienne.
Sem. Hôp. Paris 26, 155, 1950.

- BAUER (F.K.)

I^{131} uptake in treated hyperthyroïdism
Am. J. Med. Sc. 223, 495, 1952

- BAUER (F.K.) and BLAHD (W.D.)

Treatment of hyperthyroïdism with individually calculated doses of I 131.
A.M.A. Arch. Int. M. 99, 2, (194) 1957

- BEIERWALTES (W.H.) - JOHNSON (P.C.)

Hyperthyroïdies treated with radioiodine
Arch. Of Int. Med. 97, 4, 393, 1956

- BELING (H.) and EINHORN (J.)

Incidence of hypothyroïdism and recurrences following I^{131} treatment of hyperthyroïdism.
Acta Radiologica 56, 275, 1961

- BERMAN (M.) - BECKER (D.V.) - BENUA (R.S.)

The use of I^{131} in the tratment of graves disease.
J. of Clin. Endoc. and metab. 17, 1222, 1957

- BERSON (S.A.) - YALOW (R.S.) - SORRENTINO (J.) and ROSWIT (B.)
The determination of thyroïdal and renal plasma I^{131} clearance rates as a routine diagnostic test of thyroïd dysfunction.
J. Clin. Invest. 31, 141, 1952

- BERTHAUX (P.) - COLAS BELCOUR (J.F.) - LEMARCHAL (A.) - VIGNALOU (J.)
Etude comparative des principales statistiques concernant le traitement des hyperthyroïdies par l'Iode radioactif, résultats, incidents, indications.
Thérapie - Paris 12, 1, 136, 1957

- BLAGG (G.R.)
Antibodies to thyroglobulin, in patients with thyrotoxicosis treated with radioactive iodine.
Lancet, 2, 1365, 1960

- BLOOMFIELD (G.W.) et coll.
Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. A review of 500 cases.
British Medical J. 10, 63, 1959

- BRULL (L.) et LEFEVRE (L.)
Traitement de la maladie de Basedow par l'I^{131}
Ann. D'Endoc. 13, 414, 1952

- CHAPMAN (E.M.) and MALOOF (F.)
The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroïdism : ten years' experience
Medicine 34, p. 261, 1955

- CHAPMAN (E.M.) - SKANSE (B.N.) - EVANS (R.D.)
Treatment of hyperthyroïdism with radioactive iodine.
Radiology 51, 558, 1948

- CHAPMAN (E.M.) - CORNER (G.W.) - ROBINSON (D.) - EVANS (R.D.)
The collection of radioactive iodine by the human fetal thyroïd
J. Clin. Endoc. 8, 717, 1948

- CLARK (D.E.) - RULE (J.H.) - TRIPPEL (O.H.) - COFRIN (D.A.)
Five year experience with radioactive iodine in treatment of hyperthyroïdism.
J.A.M.A. 150, 1269, 1952

- CLARK (D.E.) - RULE (J.H.)
Radioactive iodine or surgery in treatment of hyperthyroïdism
J.A.M.A. 159, 995, 1955

- CLARK (D.E.)

Association of irradiation with cancer of the thyroïd in children and adolescents.
J.A.M.A. 159, 1007, 1955

- COURIER (R.) - MOREL (F.) - COLLONGE (A.) et ANDRE (S.)

Mesure de l'activité physiologique de la glande thyroïde.
C.R. Acad. Sciences 238, 423, 1954

- COURIER (R.) - TUBIANA (M.) - MOREL (F.)

Evaluation de la fonction thyroïdienne par l'iode radioactif en clinique humaine. Comparaison des résultats fournis par deux tests simples.
Bull. Acad. Nat. Med. 139, 117, 1955

- COURT-BROWN (W.M.) and DOLL (R.)

Leukaemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis.
Medical Research Council.
Spec. Rep. Ser. n° 295 (London)

- CULLACH (Mc, E.P.) and RICHARDS (C.E.)

Radioactive iodine in treatment of hyperthyroïdism.
Arch. Int. Med. 87, 4, 1951

- DAILEY (M.E.) - LINDSAY (S.) - MILLER (E.R.)

Histologic lesions in the thyroïd glands of patients receiving radioicdine for hyperthyroïdism.
J. Clin. End. 13, 1513, 1953

- DE GENNES (J.L.)

Le traitement de la maladie de Basedow par l'iode radioactif
Presse Médicale 64, 988, 1956

- DE GENNES (J.L.) - COCOVINIS (C.) - FAUVERT (R.)

Etude statistique de 138 hyperthyroïdies traitées par l'iode radioactif (expérience de 6 ans de traitement)
Sem. Hôp. Paris 20, 1474, 1959

- DE GENNES (J.L.) - FAUVERT (R.)

Etude critique des résultats de l'exploration fonctionnelle appliquée aux hyperthyroïdies traitées par l'Iode 131.
Path. et Biol. 11, 1337, 1959

0 - DOBYNS (B.M.) - VICKERY (A.L.) - MALOOF (F.) - CHAPMAN (E.M.)

Functionnal and histological effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroïd of man.
J. Clin. Endoc. 13, 548, 1953

1 - DONIACH (D.) - VAUG-HAN (R.) - HUDSON - ROITT (I.M.)

Human autoimmune thyroïditis : clinical studies.
Brit. Med. J. 1, 364, 1960

2 - DONIACH (I.)

The effect of radioactive iodine alone and in combination with methyl-thiouracil upon tumor production in the rat's thyroïd gland.
Brit. J. Cancer 7, 181, 1953

3 - DONIACH (I.) - LOGOTHETOPOULOS.

Effects of radioactive iodine on the rat thyroïd function, regeneration, and response to goitrogens.
Brit. J. Cancer 9, 117, 1955

4 - DONIACH (I.)

Experimental induction of tumors of the thyroïd by radiation.
Brit. Med. Bull. 14, 181, 1958

5 - DUFFY (B.J.) and FITZGERALD (P.J.)

Thyroïd cancer in childhood and adolescence
Cancer (Y.) 3, 1018, 1950

6 - EYQUEM (A.)

Diagnostic immunologique des affections thyroïdiennes.
Les entretiens de Bichat. Médecine - p 711, 1961

7 - FAUVERT et LOVERDO

Etude statistique et critique de l'exploration thyroïdienne par l'iode radioactif.
Semaine des Hôpitaux de Paris 30, 4223, 1954

8 - FAUVERT (R.) - NICOLLO (S.)

Traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radioactif
Semaine des Hôpitaux de Paris 36, 4236-41, 1954

9 - FELLER (D.D.) - CHAIKOFF (I.L.) - TAUROG (A.) - JONES (H.B.)

The changes induced in iodine metabolism of the rat by internal radiation of its thyroïd with I 131.
Endoc. 45-464, 1949.

0 - FELLINGER (K.) - HOFER (R.) - VETTER (H.)

The disturbance in iodine metabolism produced by thyroïd surgery.
J. of Clin. Endoc. and Med. 17, 4, 483, 1957

1 - FIELD

Failure of I^{131} to induce thyroïd cancer in the rat.
Cancer Research 19, 870, 1959

2 - FRANCO (V.H.) - QUINA (M.G.) - BOTHELHO (L.) - PALACIO (V.) - BAPTISTA (A.M.) - PEREZ FERNANDES (M.A.) - MARTINS (M.L.)

Accurate method for the treatment of hyperthyroïdism with I^{131}
Progr. Nuclear Energy Med. Sc. 1, 108, 1956

3 - FRIEDBERG (A.S.) - KURLAND (S.S.) - CHAMOVITZ (D.L.) - URELES (A.L

A critical analysis of the quantitative I^{131} therapy of thyrotoxicosis.
J. Clin. Endocrinol. and Metab. 12, 86, 1952.

4 - GILBERT-DREYFUS -ZARA (M.) - AMBROSINO et GALI

Appréciation de l'état fonctionnel thyroïdien par la courbe de fixation de l'Iode 131 - Etude de 1000 cas.
Sem. Hôp. de Paris 30, 3652, 1954

5 - GILBERT-DREYFUS

Les traitements actuels de la maladie de Basedow
Revue du Praticien 7, p 1995, 1957

6 - GILBERT-DREYFUS - ZARA (M.) - SAVOIE (J.C.) - SEBAOUN (J.) - GALI (P.)

Intérêt diagnostique et thérapeutique des courbes de fixation thyroïdienne de l'I 131.
Colloque d'endocrinologie 1959, p 29

7 - GOLDBERG (E.C.) - CHAIKOFF (I.L.) - LINDSAY (S.) - FELLER (D.D.)

Histopathological changes induced in the normal thyroïd and other tissues of the rat by internal radiation with various doses of radioactive iodine.
Endoc. 46, 72, 1950.

48 - GOLDBERG and CHAIKOFF

Developpment of thyroïd neoplasms in the rat following a single injection of radioactive iodine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 573, 1951

49 - GOLDSMITH

Experience with the radioiodine tracer in radioiodine treated thyrotoxic patient.
Am. J. Med. Sc. 227, 403, 1954

50 - GOOLDEN (A.W.G.)

Use of radioactive iodine in the diagnosis of thyroïd disorders.
Brit. Med. Bull 16, 105, 1960

51 - GOOLDEN (A.W.G.)

Carcinoma of the thyroïd following irradiation .
Brit. Med. Journ. 2, 955, 1958

52 - GROLLMAN (A. Ph.) -

Essentials of endocrinology
J.B. Lippincot Company - 1947 - p 171

53 - GORBMAN

Functionnal and structural changes consequent to high dosages of radioactive iodine.
J. Clin. Endoc. 10, 1177, 1950

54 - GORDON (A.H.) and ALBRIGHT (E.C.)

Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine.
J.A.M.A. 143, 1129, 1950

55 - GRIN BERG

L'iode radioactif dans le traitement des syndromes hyperthyroïdiens (mémoire pour le Diplôme d'Electro-Radiol. 1952).

56 - GROSS (J.) and LEBLOND (C.P.)

The identification of 3 : 5 : 3' - L - trioiodothyronine in human plasma.
Lancet 262, 439, 1952

57 - GROSS (J.) and LEBLOND (C.P.)

Physiological activity of 3 : 5 : 3' : L triiodothyronine.
Lancet 262, 593, 1952.

58 - HAMILTON (J.G.) and SOLEY (M.H.)

Studies in iodine metabolism of thyroïd gland in situ by use of radioiodine in normal subjects and patients with various types of goiter.
Am. J. Physiol. 131, 135, 1940.

59 - HAMILTON (J.G.) - LAWRENCE (J.H.)

Recent clinical developments in therapeutic applications of radiophosphorus and radioiodine.
J. Clin. Invest. 21, 624, 1942

60 - HARINGTON

Biochem. J., 20, 300, 1926

61 - HERTZ (S.)

Radioactive iodine as indicator in thyroïd physiology. Observations on rabbits and on goiter patients.
Am. J. Roentgenol. 46, 467; 1941

62 - HERTZ (S.) and ROBERTS (A.)

Application of radioactive iodine in treatment of graves disease
J. Clin. Invest. 21, 624, 1942

63 - HERTZ (S.) and ROBERTS (A.)

Radioactive iodine in the study of thyroïd physiology.
VII = the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroïdism
J.A.M.A. 131, 81, 1946

64 - HIMANKA (E.) - LARSSON (L.G.)

Estimation of thyroïd volume-an anatomic study of the correlation between the frontal silhouette and the volume of the gland.
Acta Radiologica 43, 126, 1955

65 - JOLIOT, COURRIER, HOREAU et SUE.

Sur la préparation d'une hormone contenant des atomes radioactifs
C.R. Soc. Biol. 138, 325, 1944

66 - Journée des Endocrinologistes de langue française.
Ann. End - Colloque d'Endocrin. 1959 - Doin et Masson Edit.

67 - KEATING (F.R.) - HAINES (S.F.) - POWER (M.H.) -WILLIAMS (M.M.)

The radioiodine accumulating function of the human thyroïd gland as a diagnostic test in clinical medicine
J. Clin. Endoc. 10, 1425, 1950.

68 - KELLY (F.C.)

Observations on the calculation of thyroïd weight, using empirical formulas.
J. Clin. Endoc. 14, 326, 1954

69 - KELSEY (M.P.) - HAINES (S.F.) and KEATING (F.R.).

Radioiodine in the study and treatment of thyroïd disease a review
J. Clin. Endoc. 9, 171, 1949

70 - KIRKLAND R.H.

Impaired organic binding of radioiodine by the thyroïd following radioiodine treatment of hyperthyroïdism.
J. Clin. End. 14, 565, 1954

71 - KLOTZ (H.P.) - CAROIT (T.) - LOMBROSO (F.)

Etude clinique des effets obtenus par l'iode radioactif dans le traitement de l'hyperthyroïdie (à propos de 31 cas).
Ann. d'Endoc. 14, 838, 1953

72 - KENNEDY (W.N.) - FISH (R.G.)

Acute granulocytic leukemia after radioactive iodinetherapy for hyperthyroïdism
New Eng. J. Med. 76, 266, 1959

73 - LABADIE

Métabolisme de l'iode et exploration fonctionnelle du corps thyroïde
Revue du Praticien 10, 2299, 1960

74 - LAROCHE GUY - MALLET (L.) - et TREMOLIERES (J.)

Application clinique et étude critique du test à l'iode radioactif
Sem. Hôp. 29, 17, 829, 1953

75 - LAROCHE GUY, BARRE Y. - NOURY G.

Sur un traitement mixte de l'hyperthyroïdie. Association antithyroïdiens et radiothérapie.
La Presse Médicale 66, p 21, 1958

76 - LARSSON (L.G.)

Studies on radioiodine treatment of thyrotoxicosis with special reference to the behaviour of the radioiodine tracer tests.
Acta Radiol. (Stockholm) - 1955, suppl. 126.

77 - LARSSON (L.G.) and RAGNHULT I.

A study of the iodine concentrating capacity of the thyroïd after treatment with radioactive iodine
Acta Radiologica - 39, 477, 1953

78 - LEVY (A.) - BARJON (P.) -POURQUIER (H.) - GARY BOBO (J.) et THIBAUD (E.)

Traitement des hyperthyroïdies par l'iode radioactif. A propos de 250 observations.
Sem. Hôp. Paris - 46, 2426, 1960.

79 - MALOOF (F.) and CHAPMAN (E.M.)

Response to radioactive iodine therapy in hyperthyroïdism with reference to cardiac problems.
J. Clin. Endoc. 11, 1296, 1951

80 - MALOOF (F.) - DOBYNS (E.M.) - VICKERY (A.L.)

The effects of various doses of radioactive iodine on the function and structure of the thyroïd of the rat.
Endocrinology 50, 612, 1952

81 - MARINELLI (L.D.) - QUIMBY (E.H.) and HINE (G.T.) -Dosage determination with radioactive isotopes ; practical considerations in therapy and protection. - Am.J. Roentgen. 59, 260, 1948.

82 - MICHEL (R.)

Thyroïd.
Annual Review of Physiology - 18, p 457, 1956

83 - MILLER (E.R.) - SHELINE (G.E.)

Studies with radioiodine : problem of dosage in the treatment of hyperthyroïdism.
Radiology 57, 720, 1951

84 - MIROLIUBOV

Prognostic significance of determinations of thyroïd gland function with the aid of radioactive iodine during the therapy of thyrotoxicosis.
Probl. Endoc.gormonoter 5, 88, 1960

85 - MOE (R.H.) - ADAMS (E.E.) - RULE (J.H.) - MORE (M.C.) -KEARNS (J.E.) and CLARK (D.E.)

Evaluation of radioactive iodine in treatment of hyperthyroïdism
J. Clin. Endoc. 10, 1022, 1950

86 - MYANT (N.B.) - POCHIN (E.E.) and GOLDIE (E.A.G.)

The plasma iodide clearance rate of the human thyroïd.
Clin. Sc. 8, 109, 1949

87 - MYANT (N.B.) - CORBETT (B.D.) - HONOUR (A.J.) and POCHIN (E.E.)

Distribution of radioiodine in man
Clin. Sc. 9, 405, 1950

88 - MYANT (N.B.)

Radioiodine tests of thyroïd function in man.
Brit. Med. Bull. 8, 141, 1952

89 - MYANT (N.B.)

Prognostic value of early tests of thyroïd function after treatment of thyrotoxicosis.
Brit. J. Radiol. 26, 139, 1953

90 - MYANT (N.B.)

Early effects of radioiodine on human thyroïd function.
Clin. Sc. 12, 235, 1953

91 - ODDIE (T.H.)

Results of uptake and excretion tests with radioactive iodine
Brit. J. of Radiol. 23, 270, 1950

92 - ODDIE (T.H.) - RUHDLE (F.F.) - MESCHAN (I.)

The use of a test-therapy dose of radioiodine for thyrotoxicosis
International J. of applied rad. and Isotopes 5, 77, 1959

93 - PEREZ (R.)

Les risques de l'irradiation de la glande thyroïde de l'enfant. Intérêt de l'iode 132 pour l'étude de la fonction thyroïdienne à cet âge.
Ann. Radiol. 2, 487, 1959

94 - PERLMAN (I.) - NORTON (M.E.) CHAIKOFF (I.L.)

Radioactive iodine as indicator of metabolism of iodine, turnover of iodine in tissues of normal animals with particular reference to thyroïd.
J. Biol. Chem. 139, 433, 1941

95 - POCHIN (E.E.)

Radioiodine therapy in thyroïd disease.
Proceeding of the Royal Soc. of Med. 45, 335, 1952

96 - POCHIN (E.E.)

Investigation of thyroïd function and disease with radioactive iodine.
Lancet 259, p 41 et 84, 1950

97 - POTTER - TAUROG & CHAIKOFF

The I 131 irradiated rat thyroïd - its altered response to various stimuli and the changes induced in its iodine metabolism.
Endoc. 59, 12, 1956

98 - POURQUIER (H.)

Thèse de Médecine - Montpellier 1955
L'iode radioactif (I131) dans le diagnostic et le traitement des hyperthyroïdies).

99 - Proceedings of the conference on radioiodine - 1956 - Chicago.

00 - QUIMBY (E.H.)

Calculation of dosage in radioiodine therapy
Symposium on radioiodine - 1948 p 43

01 - QUIN.T

Le choix des indications thérapeutiques dans l'hyperthyroïdie.
Assises de Médecine 6, p 322, 1957

102 - ROCHE (J.)

Les hormones thyroïdiennes
Path. et Biol. 7, 11 et 12, 1237, 1959

103 - ROCHE (J.) et MICHEL (R.)

Biochimie des hormones thyroïdiennes.
Ann. Endoc. - Colloque d'endocrinologie - p 1 - 1959

104 - ROITT (I.M.) et DONIACH (D.)

Human anto-immune thyroïditis : serological studies.
Lancet 2 - 1027 - 1958

105 - ROONEY (D.R.) - POWELL (R.W.)

Carcinoma of thyroïd in children after X ray - Therapy in early childhood.
J.A.M.A. 1, 169, 1959

106 - RUBENFELD (S.) - LOWENTHAL (M.) - KOHN (A.) - MITCHELL (N.) BRODIE (S.)

Radioiodine in the treatment of hyperthyroïdism.
A.M.A. Archives of Int. Medec. 104, p 532, 1959

107 - SCHULTZ (A.L.) - LIEVE (L.)

Thyroïd clearance, uptake and rate of uptake of radioiodine in hyperthyroïdism.
J. of Labor. and Clin. Med. 50, 335, 1957

108 - SEED (L.) and JAFFE (B.)

Results of treatment of toxic goiter with radioactive iodine.
J. Clin. Endoc. Metab. 13, 107, 1953

109 - SEED (L.) and JAFFE (B.)

Comparison of tracer dose and therapeutic dose of I 131, as to thyroïd uptake, effective half-life and roentgen dosage.
Radiology - 63, 551, 1954

110 - SHELINE (G.E.) - MILLER (E.R.)

Radioiodine therapy of hyperthyroïdism
A.M.A. - Arch. of Internal Medec. 103, 924, 1959

111 - SIMPSON (C.L.) and HEMPELMANN (L.H.)

The association of tumors and roentgen-ray treatment of the thorax in infancy.
Cancer (Philad.) 10, 42, 1957

112 - SKANSE (B.N.)

The biologic effect of irradiation by radioactive iodine.
J. Clin. Endoc. 8, 707, 1948

113 - SKANSE (B.N.)

Radioactive iodine : its use in studying the urinary excretion of iodine by humans in various states of thyroïd function.
Acta Med. Scandinav 131, 251, 1948

114 - SOLEY (M.H.) - MILLER (E.R.) and FOREMAN (N.)

Graves diseases : treatment with radioiodine (I 131)
J. Clin. Endoc. 9, 29, 1949

115 - STANLEY (M.M.) and ASTWOOD (E.B.)

The accumulation of radioactive iodine by the thyroïd gland in normal and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanate on its discharge.
Endoc. 42, 107, 1948

116 - SUE (P.) and TUBIANA (M.)

Examen topographique de la glande thyroïde par mesure du rayonnement gamma.
Compte-rendu Ac. Sc. 232, 572, 1951

117 - SWYNGEDAUW (J.) - LINQUETTE (M.) - ROHART (J.) - JULES (R.)

Bilan de 4 années de traitement des hyperthyroïdies par l'iode radioactif.
Lille Médical 11, 385, 1957

118 - TRIANTAPHYLLIDIS (E.) - TUBIANA (M.) - AMBROSINO et MUZARD.

Iode radioactif et hétérogénéité thyroïdienne fonctionnelle.
J. de Physiologie 49, 404, 1957

119 - TUBIANA (M.)

Les isotopes radioactifs en médecine et en biologie
Paris - Masson et Cie - 195

120 - TUBIANA (M.) - DUTREIX (J.) - GRINBERG (M.)

Résultats du traitement de 115 cas d'hyperthyroïdie par l'iode radioactif.
Presse Médicale - 61, 807, 1953

121 - TUBIANA (M.) - VALLEE (G.)

Bilan de 7 années de traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radioactif.
Assises de Médecine 12, 321, 1957

122 - TUBIANA (M.)- BONNIOT (R.) - GELLE (X.) - DUTREIX (J.) - PIERQUIN (B.)

Résultats de 3000 tests d'exploration fonctionnelle de la thyroïde par l'iode radioactif.
Minerva Nucleare 2, 132, 1958

123 - TUBIANA (M.)

L'iode radioactif et la thyroïde
Revue du Praticien 8, 2683, 1958

124 - TUBIANA (M.) - VALLE (G.)

Les résultats des examens utilisant l'iode radioactif chez les hyperthyroïdiens traités.
Path. Biol. 7, 1327, 1959

125 - TUBIANA (M.) - GEORGE (J.) - DOROSZEWSKI (J.) - ANTIC (M.)

Evolution de la fonction thyroïdienne des rats irradiés par l'iode 131.
Ann. Radiol. 4, 731, 1961

126 - VANDERLAAN (J.E.) and VANDERLAAN (W.P.)

The Iodide concentrating mechanism of the rat thyroïd and its inhibition by thiocyanate.
Endoc. 40, 403, 1947

127 - WAYNE (E.J.) - MAC GREGOR (A.G.) and BLOMFIELD (G.W.)

Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine.
Brit. Med. Bulletin 8, 148, 1952

128 - WERNER (S.C.) - QUIMBY (E.H.) - SCHMIDT (C.)

The use of tracer doses of radioactive iodine I 131 in the study of normal and disordered thyroïd function in man.
J. Clin. Endoc. 9, 342, 1949

129 - WERNER (S.C.)

The management of hyperthyroïdism
J. of Clin. Diseases 4, 216, 1956

130 - WERNER (S.C.) - COELHO (B.) - QUIMBY (E.H.)

Ten years results of I 131 therapy of hyperthyroïdism
Bull. New-York Acad. Med. 33, 783, 1957

131 - WERNER (S.C.) - QUIMBY (E.H.)

Acute leukemia after radioactive iodine (I 131) therapy for hyperthyroïdism
J.A.M.A. 165, 1558, 1957

132 - WHITE (W.E.)

The rate of formation of non diffusible fraction of I 131 in plasma correlated with apparent thyroïd states.
J. of Lab. and Clin. Med. 41, 516, 1953

133 - WILSON (G.M.) - and KILPATRIC (R.K.)

neoplasies thyroïdiennes après irradiation.
Brit. Med. Journ. 5, 929, 1958